19
Lane Medical Librar

Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik zu Gießen
Direktor Professor Dr. A. W. Fischer

STANFORD UNIVERSITY
AUG
23
1938
LIBRARY

Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Stippchengallenblase.

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

bei der Medizinischen

Fakultät der Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Karl Oskar Herrmann

aus Frankfurt a. M.

Buchdruckerei Hermann Grimm, Gießen

1937

Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik zu Gießen
Direktor Professor Dr. A. W. Fischer

Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Stippchengallenblase.

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

bei der Medizinischen

Fakultät der Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Karl Oskar Herrmann

aus Frankfurt a. M.

Buchdruckerei Hermann Grimm, Gießen

1937

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Gießen

Referent: Prof. Dr. Fr. Bernhard

Wir wenden uns in dieser Arbeit der Besprechung eines seit Jahren nicht nur in der ausländischen, sondern auch in der deutschen Literatur sehr umstrittenen Kapitels der Gallenblasenerkrankungen zu, das den bis jetzt nachweislichen ersten Entdecker Virchow ebenso in seinen Bann zog, wie all die vielen Forscher bis zum heutigen Tag, die auf diesem Gebiet arbeiteten. All die großen Zeitströmungen in den letzten Jahren der Medizingeschichte: Virchow's Zellular-Pathologie, die Neufundierung der Lehre von den Infektionskrankheiten, die moderne Humoralpathologie und Stoffwechsellehre wirken sich in der Betrachtung dieses Krankheitsbildes durch das Auge des Pathologen wie des Klinikers in bald mehr, bald weniger vorantreibenden Arbeiten aus. Wenn wir uns heute zur Besprechung des nicht einfachen Krankheitsbildes der Stippchengallenblase veranlaßt sehen, so leiten wir das Recht dazu nicht nur aus einem der Klinik zur Verfügung stehenden größeren langjährigen Krankenmaterial her, sondern die rassisch wie geographisch, vielleicht auch geochemisch bedingten Krankheitsbilder des Arbeitsgebietes der Gießener Chirurgischen Universitätsklinik machten von jeher die Gallenblasenerkrankungen zu einem der Hauptarbeitsgebiete der therapeutischen Abhandlungen.

Jede Arbeit über irgendein Krankheitsbild erfordert an erster Stelle eine Auseinandersetzung über die Ursachen, die zu diesem Krankheitsbild führen. Die pathologisch-anatomischen Beschreibungen der Stippchengallenblase sind in jeder Arbeit zur Genüge beschrieben, so daß sich hier eine Darstellung in dieser Hinsicht erübrigt. Dagegen sind die ätiologischen Momente für eine entsprechende Therapie von ausschlaggebender Bedeutung. Zunächst sei in einer kurzen Zusammenfassung ein Überblick über die wichtigsten Ansichten gegeben.

Die mehr oder weniger hypothetischen Grundlagen lassen sich in verschiedene Abteilungen rubrizieren, sie reichen von den reinen Entzündungstheorien über die Theorien der chemischen und mechanischen Reizursachen bis zu den Stoffwechselhypothesen, wobei Mißbildungen als Krankheitsursache nicht vergessen sind.

Chiray und Pavel finden Lipoide extracellulär im Interstitium gelegen. Hierbei spielt die Entzündung eine große

Rolle. Jede Cocceninfektion ruft Cholesterinausfällung hervor. Eine Lymphstase entsteht, die die Fettadsorption des Epithels ermöglicht. Die Stauung sei verursacht durch die Lymphocyteninfiltrate. Ciocca glaubt die Ursache in der Infektion, Hypercholesterinaemie, biliärer Stase, Lymphstauung erblicken zu müssen. Velasco Suárez, Carlos sieht das Ursprüngliche in einer Entzündung, der sich eine Lymphstauung auflagert. Von der Ansicht ausgehend, daß nach Entzündungen überall im Körper Cholesterine nachzuweisen sind, sehen Lecène und Moulonguet in den Stippchenblasen ebenfalls ein Entzündungsprodukt und sind der Meinung, daß es sich hierbei um eine fettige Degeneration von Leukocythen und anderen Entzündungsprodukten handelt. Als Unterstützung finden sie in ihren Anamnesen Fieber und Schüttelfröste. Weiter berichten sie über Komplikationen von akuten und chronischen Pankreatitiden. Die Stippchenblasen werden als Begleiterscheinung von Entzündungen von Guilano e Bezza und Dawey angesehen. Fichera, Bergeret und Dumont finden bacteriell positive Ergebnisse. Kopp sieht ebenfalls die Ursache in Entzündungsprozessen an der Gallenblase und glaubt, daß dadurch die Resorptionsfähigkeit der Schleimhaut gestört und die Folge eine Stoffwechselstörung der Wand sei. Ähnlich so: Harer, van Meter, Boyd.

Piccaluga findet besonders im Anschluß an 45 Tierversuche und gemäß seinen klinischen Beobachtungen, daß eine Infektion nicht unbedingt erforderlich ist, es genügen auch chemische Reize. Keine Verbindung zu Entzündungsvorgängen finden Gosset und seine Schule; Loewy und Magrou stellen fest, daß eine Entzündung erst secundär auftritt, Stippchenbildung ist ein aseptischer Vorgang. Ribas-Ribas findet Gallenblasen von äußerlich normalem Aussehen, ohne Verwachsungen und durchgängigem Cysticus. Rossi stellt fest, daß Stippchenblasen erst später zu Cholecystitiden und Steinerkrankungen führen. Grasso kommt auf Grund seiner Hundeversuche zur Anschauung, daß entzündliche Vorgänge keine Rolle spielen.

Lino kommt zu der These, daß eine Stauung im Lymphsystem der Gallenblase stattfinden muß. Da er vornehmlich Komplikationen mit Appendicitiden beobachtet, wirft er die Frage auf, ob hier Zusammenhänge, Fernwirkungen bestehen. Seine Hundeversuche lassen ihn mehrfach Stippchenblasen finden, in einem Fall sogar einen Maulbeerstein.

Moratti kommt auf Grund seiner Experimente zur Anschauung, daß allein Lymphstauungen die Ursache sind.

Nach Schrader bewirkt der gestörte Lymphabfluß in der Schleimhaut des Halsgebietes die so häufig bei diesen Gallenblasen beobachtete subepitheliale Cholesterinesterspeicherung. Er findet eine descendierende Lymphangitis, als deren Ursache er eine Vegetopathie des Magendarmkanals annimmt. Funktionelle Störungen an der Gallenblase lehnt Schrader ab. Er bejaht sie für den Magen-Darmkanal, wo sie zu einer Hepatovegetopathie (Heimberger) führen können. Die Leber wird mit den Giftstoffen überschwemmt, die sie nicht alle bewältigen kann. Die Toxine gelangen nur zum kleinen Teil ins Blut, zum größten in die Galle. Bei der Eindickung wirken sie auf die Mucosa reizend. Dies schließt Verf. aus dem häufigen Oedembefund. Die Schmerzen werden durch die Dehnung und Kontraktion der oedematösen Wand hervorgerufen: In der Galle eines Falles fand sich ein Calciumproteinkomplex als Ausdruck der Hepatopathie. Im Falle einer echten Stippchenblase blieben postoperativ dieselben Beschwerden — es müssen also noch andere Organe zur Erklärung herangezogen werden.

Berendes beschuldigt lediglich den verlangsamten Lymphstrom als Ursache.

Illingworth findet wohl Entzündungserscheinungen, stellt aber fest, daß die Galle kein Maßstab sein kann; denn auch bei Cholecystitiden sei in 60 % die Galle steril. Desgleichen Bergeret und Dumont, Judd. Die Cholesterinwerte des Blutes fand er normal. Unter 23 Gallenblasen waren nach Illingworth 19, nach Judd von 22—17 steril.

1910 finden Chauffard und Laroche bei Hautexanthemen eine Hypercholesterinaemie. Die Cholesterinuntersuchung, wie z. B. die experimentelle Erzeugung atherosclerotischer Aorten beim Kaninchen durch Wacker und Hueck 1913 traten in den Vordergrund und als die Lipoideinlagerung bei Stippchengallenblasen differenziert ist, werden diesbezügliche Untersuchungen angestellt. — Ehman und Graham sind der Auffassung, daß das Cholesterin von der Gallenblasenschleimhaut secerniert wird und sehen deshalb in der Störung des Sekretionsmechanismus die Ursache. Entzündungsvorgänge können die Cholesterinausscheidung sogar beschleunigen. Laroche und Flandin konnten beim Hund keine Resorption nachweisen, weshalb sie an eine Cholesterin-

sekretion glauben. Policard kommt auf Grund seiner histologischen Untersuchungen zu dem Schluß, daß es sich um Entzündungsfolgen bacillärer Infektion handeln müsse, die vom Darm ascendiert. Eine Tatsache, die in gewissem Sinne Schöndube bestätigt: Infolge einer Gastritis anacida ist die Desinfektionsmöglichkeit des früher normalen salzsäurehaltigen Magens sehr herabgesetzt. In dem Duodenum können dann von oben wie von unten in die Gallenwege Keime wandern und eine Infektion hervorrufen. Policard und sein Mitarbeiter Santy leugnen die Resorption von Cholesterin als Dauerfunktion. Chauffard fand beim Hund unter günstigen Bedingungen eine Sekretion. Ähnlicher Auffassung sind Grigant, Flandin. Riegel, Rowdin katheterisierten durch den Cysticus und finden das gleiche.

Mentzer, Dawey versuchen die Erzeugung von Stippchenblasen beim Hund unter dem Gesichtspunkt des Cholesterinstoffwechsels. Fowweather und Collinson finden, daß bei Stippchenblasen der Cholesteringehalt des Blutes normal ist. Der Cholesteringehalt der Galle schwankt von den niedrigsten bis zu den höchsten Werten. So fand Brand durch eine Blasenfistel Schwankungen von 1,4—20 %, Maly im Trockenrückstand der Lebergalle 3,5—5 %, Fox im Leichenmaterial 0,6 mg % in der Lebergalle und 5,8 mg % in der Blasengalle.

Aschoff und Bacmeister, Piccaluga, Grasso und Chaundler stützen ihre Untersuchungen vornehmlich auf eine Hypercholesterinaemie, wobei letztere die Blase noch durchbohrten. Ciceri schuldigt neben Hypercholesterinaemie die Gallenstauung und Entzündung als Ursache an. Außer Hypercholesterinaemie finden Emiliani und Solieri in 75 % eine Unterernährung durch Vitamin A. Baroni sieht die Ursache der Lipoidosis und damit der Stippchenblase in der Störung bzw. lokalen funktionellen oder anatomischen Alteration im Cholesterinstoffwechsel bei vermehrtem Cholesterin im Blut. Mac Carty findet die Stippchenblase meist in Verbindung mit einer Cholecystitis catarrhalis chronica. Piccaluga macht Versuche mit steril eingelegten Ampullen, um eine mechanische Reizursache herauszufinden (Ztbl. 1928, 1912). Chauffard, Laroche und Grigant unterbinden den Choledochus, um zu prüfen, ob durch die Stauung Cholesterinkristalle in die Mucosa eingepreßt werden. Sie finden keine Bestätigung dieser Annahme. Nach Abnahme der

Ligatur konnte man jedoch lipoide Granulationen in der Mucosa beobachten. Auffallend war, daß sich dies bei Gallenblasen mit ganz geringen pathologischen Laesionen findet. Chichella, Tommaso sehen in den Stippchenblasen den Ausdruck für angeborene Mißbildungen der Schleimhautfalten, in deren Gefolge eine Lymphstauung nach Entzündung und Leukozyteninfiltration auftritt. Illingworth schließlich findet, daß zu einer Hypercholesterinaemie eine Vermehrung des Cholesterins in der Galle treten muß, was in all seinen Fällen zutrifft. Die Entzündung bedingt eine Veränderung im Absorptionsprozeß und macht das maskierte Cholesterin (chemische Veränderungen) sichtbar. Die deutschen Forscher legten zum größten Teil den Schwerpunkt darauf, daß gerade fettstoffwechselähnliche Produkte eingelagert seien. Es fiel das nicht nur bereits Böttcher (1857) auf, sondern Aschoff und Bacmeister fanden, daß bei Gallenstauungen in der Wand die Fettanhäufung zunimmt. Sie sahen damals in der Stippchengallenblase eine Übertreibung des physiologischen Prozesses und verglichen ihn mit Xanthomen. Kusnetzowsky nimmt in der Schleimhaut funktionsspezifische Zellen an, die möglicherweise zu Nährzwecken Lipoide deponieren und im Bedarfsfalle sezernieren, Judd und Mentzer suchten Zusammenhänge mit den Drüsenorganen Leber und Pankreas, denn sie sind der Auffassung, daß die Cholesterosis der Gallenblase wahrscheinlich eine lokalisierte Äußerung einer Fettstoffwechselstörung im ganzen Körper ist. 99 % aller Steinfälle von 4409 Ectomien zeigen eine Zugehörigkeit zum Cholesterosistyp. Andererseits ist aber nach deren Ergebnissen eine entzündliche Veränderung an Pankreas oder Leber bei der Cholesterosis viel seltener als bei anderen Erkrankungen der Gallenblase. Während Aschoff früher in den Stippchengallenblasen den Ausdruck einer Gallenstauung sah, erblickt er heute in ihr eine besonders deutlich entwickelte Stoffwechselstörung, „bei welcher eben die Galle so reich an Cholesterin war, daß dieselbe unter dem Einfluß der leichten Resorption in der Gallenblasenschleimhaut zur Ablagerung kommt". Eine Entstehungsursache ergab sich nicht aus dem pathologischen Material, bei dem das männliche Geschlecht überwog. Adipositas und Atherosklerose geben keinen einheitlichen Zusammenhang, doch „hatte man den Eindruck, daß die Störungen des Fettstoffwechsels mit Stippchenblasen verbunden war". Die jugendlichen Fälle waren alle kachektisch. Agneci findet keine Stauung oder Infektion als

Ursache, sondern nur Änderung des physiologischen Stoffwechsels zwischen Gallenblasenwand und Galle.

Übersieht man diese dargelegten theoretischen Möglichkeiten der Entstehung einer Stippchengallenblase, so kann man sich nicht des Eindrucks erwehren, daß die Vielseitigkeit der Anschauungen aus der Tatsache resultiert, daß für diesen reaktiven Prozeß des Körpers viele Ursachen in Frage kommen können. Es bleibt immer ein Nachteil jeder Untersuchung, daß man nur ein geographisch begrenztes Gebiet erfassen kann, das seinen eigenen Gesetzen lebt. Und so wird ein Krankenmaterial, das an einer Stelle gesammelt wird, stets das Gepräge dieses Bezirkes tragen. Aus dieser Erkenntnis heraus haben wir es unternommen, in nachkontrollierenden Experimenten, die eine möglichst einfache, unkomplizierte Ursache zur Voraussetzung haben, zur Erzeugung einer Stippchengallenblase zu kommen.

Über die bisher gemachten experimentellen Untersuchungen sei ein kurzer Überblick vorausgeschickt.

Experimente am Hund machten F e d e l i mit Gallenblasenverletzung, Stauung und Infektion. P i c c a l u g a brachte sterile Gegenstände in die Gallenblase. M o r a t t i versuchte mit Einspritzung von chinesischer Tusche und Thoriumoxyd in die Gallenblase Resorptionsvorgänge nachzuweisen, was aber nur mit letzterem Mittel gelang. L i n o erzeugte bei Hunden durch Blockade der Lymphbahn lipoide Infiltrationen. Resorptionsvorgänge wiesen nach A s c h o f f und B a c m e i s t e r, S t a r l i n g, I l l i n g w o r t h, G a r d n e r, W a l d o n i usw. D a w e y erzeugt sogar Netzzeichnung mit freiem Stein nach Unterbindung des Lymphknotens und erzeugter Hypercholesterinaemie. S w e e t und M e n t z e r sahen beim Kaninchen eine Lipoidblase bei Hypercholesterinaemie, nachdem Lipoide in die Gallenblase injiziert waren. I l l i n g w o r t h erzeugte mit Leichtigkeit eine Lipoidosis durch Infektion und gleichzeitige Hypercholesterinaemie. L i n o unterband beim Kaninchen den Lymphzufluß und erhielt im Epithel, Bindegewebe, Lymphgefäßen resorbiertes Cholesterin, das nicht in den Kreislauf übertrat. T u n o d a erzeugte lokalbegrenzte Lipoidzellinfiltrationen im Knochenmark durch Stauung, die unabhängig ist vom Cholesterinstoffwechsel. Hypercholesterinaemie wirkt begünstigend, nicht aber entscheidend.

C i c h e l l a konnte experimentell beim Hund keine Ergebnisse nachweisen. — Als Untersuchungsobjekt wird von

Patey vorwiegend das Kaninchen verwendet. Er fand eine Abhängigkeit der Stippchenbildung von dem Grad der mechanischen Schädigung der Gallenblasenwand. Steine wurden nie gefunden. Der Cholesteringehalt in der Galle war stets niedriger als im Blut.

Um die Schlußfähigkeit eines einigermaßen gesicherten theoretischen Wissens zu finden, haben wir an 24 Kaninchen Experimente durchgeführt. Die eine Versuchsserie prüft die experimentellen Ergebnisse von Patey nach und umfaßt acht Kaninchen, deren Gallenblasen eine Minute lang mit einer stumpfen Gallenblasenfaßzange gequetscht wurden. Vom anderen Tag ab bekam jedes Tier bis zum Abtöten täglich 0,25 g Cholesterin. Was bei der Fütterung so geschah, daß diese Menge Cholesterin in eine gekochte Kartoffel gebracht wurde, die das Tier dann aus der Hand fraß. Sonst war die Fütterung von der normalen unverändert. Die Kaninchen wurden so gewählt, daß sie alle aus einem Wurf von gesunden Eltern stammten. Alle gehörten dem albinen Typ an, das Alter betrug 110 Tage. Das Gewicht vor der Untersuchung war durchschnittlich 1275 g.

Tabelle I.

Nr.	Geschl.	Lebensdauer nach der Operation in Tagen	Wie oft Cholesterin
1	m.	2½	2
2	m.	13	12
3	w.	33	32
4	w.	Nark. überdos.	—
5	m.	35	34
6	m.	42	41
7	w.	5	5
8	w.	35	34

Bei vielen Kaninchen fand sich in der Leber eine Parasitose, die aber, wie wir an den Kontrolltieren feststellen konnten, keinen Einfluß auf die Stippchenbildung hatte. Wir geben jetzt Operationsbefunde und Sektionsbefunde getrennt für Gallenblase, Leber und Pankreas. Dabei sei vermerkt, daß es uns gelungen ist, im Nebenbefund Gallensteine zu erzeugen. Darüber wird in einer Sonderarbeit berichtet und hier nur darauf hingewiesen.

Kaninchen 1. Oper. Befund: Leber keine Parasitose, Gallenblase prall gefüllt, ohne pathologischen Befund. Bei

Oper, reißt die Gallenblasenserosa ein.

Sektionsbefund: Knorpelnekrose hat zu einer haselnußgroßen Absceßhöhle am Processus xyphoideus Veranlassung gegeben. Leber o. B. Gallenblase keine Füllung, makroskopisch keine Stippchenbildung, Pankreas etwas oedematös.

Kaninchen 2. Oper. Befund: Leber zeigt an einer Stelle eine stecknadelgroße weißliche Einlagerung. Gallenblase prall gefüllt, keinerlei pathologischer Befund.

Sektionsbefund: Laparatomie ohne Befund verheilt. Verwachsungsstränge ziehen zum Magen und der vorderen Zwerchfellkuppe. Leber: In dem der Gallenblase zugehörigen Teil der Leber stecknadelkopfgroße lipoide Einlagerungen. Gallenblase bis zum Niveau der Leberoberfläche eingesunken. Gallenblase: Wand oedematös. Beim Aufschneiden findet man, daß die Blasengalle gewissermaßen zu einem etwa erbsengroßen Stein erstarrt ist. Die Wand zeigt an einer Stelle lipoide Einlagerungen von Stecknadelkopfgröße. Pankreas teilweise oedematös.

Kaninchen 3. Oper. Befund: Leber, Pankreas o. B. Gallenblase prall gefüllt, o. B.

Sektionsbefund: Wunde gut verheilt. Gallenblase ist sehr groß, macht atonischen Eindruck. In dem sehr gedehnten Fundus findet sich ein „weicher" Bilirubinstein. Man findet ferner im Fundus eine narbige Verwölbung. Leber: Parasitose geringen Grades. Pankreas nur an einer kleinen Stelle oedematös. Mikroskopisch: Intracelluläre Lipoideinlagerungen ziemlichen Grades in der Submucosa, besonders an der Stelle des Traumas.

Kaninchen 4. Exitus infolge überdosierter Narkose.

Kaninchen 5. Oper. Befund wie bei Kaninchen 3.

Sektionsbefund: Leberparasitose. Gallenblase zeigt deutliche Stippchen. Ferner eine Stelle mit einer etwa ¼ cm langen Längseinlagerung in einer Schleimhautfalte. In einem atonischen Teil der Gallenblasenwand findet sich ein bohnenkerngroßer, dunkelgrüner Stein. Pankreas o. B. Mikroskopisch: Intracelluläre Einlagerungen in der Submucosa und Muscularis. Die nekrotischen Teile wiesen keine Einlagerungen auf, waren vielmehr in eine mit Lipoideinlagerungen sehr sichtbar gemachte Höhle eingelagert. An einer Leberstelle des Gallenblasenbettes massenhaft Rundzellen und Lipoideinlagerungen.

Kaninchen 6. Oper. Befund: Leber geringe Zoonose. Gallenblase, Pankreas o. B.

Sektionsbefund: Leber wie oben. Gallenblase: Wand oedematös. Funduswärts findet sich ein Stippchen, auf das 3 zusammen etwa linsengroße Steine von grüner Farbe fixiert sind. Die Einlagerung geht ziemlich in die Tiefe. Mikroskopisch: Deutliche intracelluläre Einlagerungen in der Muscularis. Schleimhautzellen sind frei. An der Stelle der makroskopisch sichtbaren Einlagerung massive Lipoidfärbungen. Leberzellen zeigen nur ganz geringe Fetteinlagerungen. Pankreas ziemlich oedematös.

Kaninchen 7. Operat. Befund: wie bei Nr. 6.

Sektionsbefund: Leber desgleichen wie bei Nr. 6. Gallenblase: Zeigt äußerlich an zwei Fundusstellen ringförmig angeordnete Cholesterineinlagerungen und eine Längseinlagerung im Korpusgebiet. Blase war prall gefüllt. Mikroskopisch: An Stelle des Traumas sehr massive Cholesterineinlagerungen. Im Zentrum nekrotisches Material. An mehreren Stellen sind Gefäße prall mit Lipoiden gefüllt, Pankreas oedematös.

Kaninchen 8. Oper. Befund: wie bei Nr. 6.

Sektionsbefund: Leber desgleichen. Gallenblase: Durch breite Verwachsungen verdeckt. Nach Lösen der Verwachsungen findet sich eine große atonische Gallenblase, die 3 braun gefärbte Steine von Erbsen- bis Bohnengröße enthält. Wand stark verdickt. Pankreas oedematös. Im mikroskopischen Bild finden sich in den Leberzellen nur geringe Einlagerungen. In der Gallenblasenwand dagegen massive Einlagerungen in der Submucosa. Dabei fiel auf, daß an mehreren Stellen das Schleimhautepithel starke Regenerationsvorgänge aufwies.

Die zweite Versuchsserie umfaßt 12 Kaninchen und prüft die Versuche von Illingworth nach. Dieser fütterte Kaninchen täglich mit 0,2 gr Cholesterin 13 Wochen lang. Eine Woche nach Fütterungsbeginn wurde laparatomiert. Die Gallenblase erschien gesund. Mit einer Spritze und feiner Nadel wurde dann in die untere Wand der Gallenblase eine intramuskuläre Injection einer salzigen Aufschwemmung von Streptococcen gemacht. Der Streptococcus war mehrere Monate zuvor von einem Cholecystitisfall gezüchtet worden und war der Viridansreihe zugehörig. Für die Verimpfung wurde das Wachstum aus einer 24stündigen Agarschrägkultur in einer 10prozentigen Salzlösung aufgeschwemmt und davon wurde ein Minimum injiciert. In einem Ausnahmefall wurde ein Kaninchen bereits nach 4 Wochen statt nach 13 getötet.

In diesem Falle war die experimentelle Erzeugung von Stippchen sogar ausgeprägter.

Gegen diese Versuchsangabe könnte eingewendet werden, daß nichts über die Pathogenität, die durch den Stamm, die Züchtung, die Menge der Bacterien bestimmt wird, gesagt ist. Ferner ist nichts über die Toxicität bekannt, noch welche Theorie über den Einfluß des Bacteriums auf den Gesamtkörper oder das einzelne Organ der Verf. vertritt. Für eine genaue experimentelle Grundlage hätte man auf diese Faktoren Wert legen können. Wir können aber heute noch keine Vitalität in Zahlen fassen. Wir kontrollieren deshalb die Illingworth'schen Versuche in dem Rahmen ihrer Angaben und halten die oben angeführten Einwände für das Ziel unserer Untersuchungen für unerheblich. Diese Versuchsreihe war der Anfang unserer Experimente. 6 Tiere starben nach dreimaliger Vorfütterung, da wir zuerst diesen Tieren statt 0,25 gr die vierfache Dosis, nämlich 1 gr Cholesterin pro Tag gaben. Es wurde für eine neue Versuchsreihe das Experiment mit 6 Tieren des gleichen Wurfes durchgeführt und 0,25 gr Cholesterin täglich gegeben, was die Tiere jetzt gut vertrugen und der Anlaß zu einer stärkeren Gewichtszunahme war, als es die restlichen Kontrolltiere des gleichen Wurfes aufweisen konnten. Die Versuchsanordnung ging so vor sich, daß 11 Tage mit Cholesterin vorgefüttert wurde, dann wurde die Operation vorgenommen, d. h. nach der Laparatomie wurde ein Minimum einer Streptococcenviridansaufschwemmung gemäß den Illingworth'schen Angaben intramural injiciert. Nach bestimmten Zeitabschnitten wurden die Tiere getötet.

Tabelle II.

Nr.	Geschl.	Zeit der Vorfütterung	Zeit der Nachfütterung
1.	w.	11 Tage	9 Tage
2.	w.	11 Tage	12 Tage
3.	m.	11 Tage	36 Tage
4.	m.	11 Tage	40 Tage
5.	m.	11 Tage	32 Tage
6.	w.	11 Tage	35 Tage

Sämtliche Kaninchen gehören ebenfalls dem albinen Typ an. Alter 120 Tage. Durchschnittsgewicht 1300 gr. Alle Tiere stammen von einem Wurf.

Kaninchen 1. Oper. Befund: Leber: Parasitose. Gallenblase prall gefüllt, o. B. Es wird an zwei Stellen injiciert.

Sektionsbefund: Leber von normaler Größe. Vereinzelt parasitäre Einlagerungen von Stecknadelkopfgröße. Gallenblase: Von der Wand ist ein nur kleiner Teil gänzlich unverändert. Der größte Teil ist starr und erinnert in seiner Festigkeit an die Porzellangallenblase. Inhalt normale, grüngelbe Galle. Schleimhaut makroskopisch unverändert. — In der Bauchdeckennarbe fand sich ein abgekapselter Absceß von Markstückgröße.

Kaninchen 2. Oper. Befund: Leber geringe Parasitose. Gallenblase o. B.

Sektionsbefund: Leber unverändert. Gallenblase bot eine bogenförmige Längseinlagerung in der Schleimhautfalte. Mikroskopisch starke Hyperaemie in der Gegend der Injection. Rundzelleninfiltration, Auflockerung des Gewebes mit Ausnahme der Einlagerungsstelle, keine Lipoidfärbungen. Leber weist nekrotische Gebiete auf. Pankreas oedematös.

Kaninchen 3. Oper. Befund: Organe o. B. Bei der Injection kommt ein Teil der Flüssigkeitsmenge ins Lumen.

Sektionsbefund: Gallenblase geschrumpft. Wand leicht oedematös. Sonst o. B. Pankreas o. B.

Kaninchen 4. Oper. Befund: Organe o. B.

Sektionsbefund: Gallenblase Wand oedematös. Blase nicht prall gefüllt. Nach Aufschneiden findet sich im Fundus eine kraterförmige Cholesterineinlagerung. Pankreas oedematös. Haselnußgroßer Bauchdeckenabsceß.

Kaninchen 5. Oper. Befund: o. B. — Kaninchen ging infolge Kreislaufschwäche am nächsten Tage ein.

Kaninchen 6. Oper. Befund: Geringe Parasitose der Leber. Andere Organe o. B.

Sektionsbefund: Leber unverändert. Gallenblase: Wand oedematös. Drei stecknadelkopfgroße Bilirubinconcremente im Lumen. Sonst o. B. Mikroskopisch finden sich an der Verletzungsstelle Cholesterineinlagerungen geringen Ausmaßes. Pankreas o. B.

Untersucht man die Versuchsergebnisse, so muß man sich an diejenigen Ergebnisse halten, für die die wenigsten Voraussetzungen zur Erzeugung der Stippchengallenblase notwendig sind. Entzündungsvorgänge an irgend einer Stelle des Körpers sind für uns heute in den wichtigsten Punkten noch nicht zu fassen, wir brauchen nur an die durchaus unbestimmbaren Reaktionsgrade des Körpers zu erinnern. Wer sagt uns, daß

die Theorie der amerikanischen Hygieniker und Bacteriologen von der Lokalaffinität der Erreger in irgend einer Weise eine gesicherte Grundlage ist. Wir können heute ein einfaches Trauma einem angreifenden Erreger allein nicht gleich setzen. Das Trauma schafft eine Organminderwertigkeit, auf die sich der Körper mehr oder weniger reagierend einstellt. Bei der Infektion hat sich der Körper bereits so umgestellt, daß eine Bacterieneinwirkung erfolgen kann. In unserer heutigen modernen Lehre hat sich der Schwerpunkt der Theorie von der Gefährlichkeit des Erregers auf das Gebiet der Krankheitsbereitschaft verlagert und hier finden wir heute noch keinen Überblick, noch können wir ein einigermaßen gesichertes Wissen aufweisen. Vergleichen wir also die zwei Versuchsserien, dann müssen wir denjenigen Versuchen, die die P a t e y'schen Experimente nachprüfen, eine ganz ausschlaggebende Bedeutung beimessen. Die Versuche von I l l i n g w o r t h sind in diesem Rahmen nur so weit zu verwerten, als sie eben auch mit der Nadel ein Trauma setzen. Von den P a t e y'schen Kontrollversuchen war die am bedeutendsten, die bereits am fünften Tag mit nachfolgender fünfmaliger Cholesterinfütterung deutliche Stippchenbildung an der Stelle des Traumas zeigte. Hier war es uns von Interesse zu erfahren, in wieweit nun Trauma und Cholesterinvermehrung im Blut voneinander abhängig sind. Wir haben in dieser Hinsicht Kontrollversuche unternommen und ein weibliches Kaninchen, das 90 Tage alt war, und der gleichen Rasse angehörte und das Anfangsgewicht von 800 g hatte, fünf Tage lang mit Cholesterin gefüttert und dann seziert. Der Sektionsbefund ergibt: Gallenblase: Wand ist zart, nicht verändert. In dem Leberbett finden sich winzige Einlagerungen. Mikroskopisch finden sich vornehmlich in der Leber diffuse Ablagerungen, besonders in den Gallenkapillaren. Ganz geringen Grades sind in der Gallenblase kleinste Lipoidfärbungen, intracellulär gelegen, festzustellen. — Pankreas und andere Organe o. B.

Die andere Kontrolle ergab bei den Geschwistertieren, die lediglich eine Minute lang gequetscht wurden und überhaupt keine Cholesterinfütterung erhielten, nach fünf Tagen folgenden Sektionsbefund, nachdem sich zuvor bei der Operation ergeben hatte, daß in der Leber nur eine geringe Parasitose war, die Gallenblase o. B. war.

Sektionsbefund: Wunde pp. verheilt. Dünndarm auf 2 cm am Leberrand adhaerent. Leber unverändert. Gallenblase verkleinert. Feste Massen sind palpabel. Am Fundus der

Gallenblase findet sich eine halblinsengroße Einlagerung der Wand von Cholesterin. Nach dem Aufschneiden lassen sich drei braunrote Steine entfernen. Schleimhaut oedematös. Pankreas leicht oedematös. Mikroskopisch ergaben sich in der Leber nur ganz geringe Einlagerungen in den Gallengängen und den Leberzellen. Massive, klumpenförmige Lipoidablagerungen in der Submucosa der Gallenblase, die so stark sind, daß nur noch einzelne Zellkerne zu differenzieren sind. Diese Ablagerung ist lokal begrenzt. Extracellulär sieht man, wie die Lipoidmassen gewissermaßen in Straßenzügen herangebracht und abgelagert werden.

Vor allen Dingen muß aus diesem Befund geschlossen werden, daß Gallenblase und Leber keine so verschiedenen Organe sind, wie wir es aus anatomischer Betrachtungsweise heraus gewohnt sind. Die Kontrolle gab keine makroskopisch sichtbare Stippchenbildung, aber mikroskopisch war unseres Erachtens der Beweis für eine Stippchenbildung einwandfrei erbracht. Daß es uns in der Kontrolle nicht gelungen ist, makroskopisch Stippchen zu erzeugen, schreiben wir lediglich der Reaktionsfähigkeit oder besser dem dafür notwendigen Bereitschaftsgrad zu — ein Faktor, der für uns keine ausschlaggebende Rolle spielen kann. Somit besteht nach unseren experimentellen Ergebnissen, die die Ursache für die Stippchenbildung in der Gallenblase aufzeigen sollten, eine bestimmte Rangordnung in den ursächlichen Momenten. Im Vordergrund steht das Trauma, das den Krankheitsprozeß lokalisiert und damit alle die mit diesem Vorgang kombinierten Ursachen, ganz gleich, ob sie an dem gesamten Organ oder an Teilen davon angreifen. Besonders hervorzuheben scheint die Tatsache, daß es sich hier um Vorgänge handelt, die die Zellen in ihrer Lebenskraft nicht vollständig zerstören, bei denen aber der Körper in dem betreffenden Organ über den Weg des vorläufigen Zellschutzes (= Cholesterinestereinlagerungen) eine Regeneration schafft. Hätten wir dagegen einen solchen Reizzustand, der die Zelldetermination aufhebt, dann müßte es auf physiologischem Nährboden zu einem Zellwachstum außerhalb des normalen Organwachstums kommen und hier haben wir die sehr wahrscheinliche Erklärung für die unten festzustellenden Zusammenhänge zu Regenerationsentgleisungen, zum Carcinom. Damit reiht sich das Krankheitsbild der Stippchengallenblase in die Reihe der praecancerösen Erkrankungen.

Zu leicht kommt man hier in die Versuchung, diesem Zustandsbild den Charakter einer Krankheit abzusprechen. Was

in wissenschaftlich exaktem Sinne eine Krankheit ist, gehört immer noch zu den umstrittenen Fragen der Medizinwissenschaft. Faßt man aber ganz einfach eine Krankheit als eine Störung der Lebensvorgänge auf, so muß man ohne Bedenken in der Stippchengallenblase eine Krankheit sui generis mit eigenem Symptomkreis usw. sehen.

Ätiologisch fanden wir das Trauma im Vordergrund stehen. Dies kann rein mechanisch bedingt sein, es kann aber auch in Stoffwechselanomalien der Zellen liegen, die allgemein einen Schutz der Zellen notwendig machen. Lipoideinlagerungen sehen wir bekanntlich überall da, wo es sich um Lebensvorgänge handelt, bei denen die genügende Sauerstoffversorgung der Zellen notleidet. Diesen Zustand finden wir nach allen Gewebstraumen, die die Lebenskraft der Zellen mindern, ohne sie ganz aufzuheben. In diese Rubrik gehören alle entzündlichen Vorgänge, bei denen weniger das Bacterium als vielmehr die Entzündungsbereitschaft das ursprüngliche Moment für Cholesterineinlagerungen ist. Wenn zu all diesen Vorgängen, die über das physiologische Maß hinausgehen, in der Gallenblasenwand Lipoideinlagerungen notwendig werden, so muß im Körper dieses Lipoid irgendwie gebildet werden. Wir wissen, daß dieses Ereignis nur durch Bildung lipolytischer Fermente wie der Lipase vor sich gehen kann. Die Lipase hat synthetisierende und analysierende Eigenschaften. Ihre Bildungsstelle ist vornehmlich das Pankreas. Infolge der akut gesteigerten Produktion ist es erklärlich, daß eine gesteigerte Arbeit dieses Organs zu Befunden führen muß, wie wir sie bei unseren Tierversuchen fanden. Der Kontrollversuch mit der alleinigen Cholesterinfütterung zeigt uns mikroskopisch die starke Beteiligung der Leber. Die Lipasekontrollen an unserem klinischen Material bestätigen diesen Befund. Welche Bedeutung der Leber gerade bei dem Krankheitsbild der Stippchengallenblase zukommt, ist uns noch nicht eindeutig klar, wir nehmen aber an, daß der Leber in dem Falle einer Hypercholesterinaemie die Aufgabe zufällt, die für den physiologischen Ablauf der Lebensvorgänge überflüssigen und damit schädlichen Cholesterinbestände wieder abzubauen.

Wir stellen fest, daß wir mit diesem experimentellen Ergebnis eine weiterführende Erkenntnis gefunden haben, die damit eine Art Synthese der bestehenden Theorien darstellt. In wieweit dies mit dem klinischen Bild in Einklang steht, wird weiter unten dargelegt. Zuvor bringen wir einige Bemerkun-

gen zur pathologischen Anatomie. Aus ihnen ist nicht nur zu entnehmen, daß das Krankheitsbild in der Literatur erstmalig von dem deutschen Arzt Böttcher (1857) beschrieben wurde, sondern daß auch das histologische Bild einwandfrei von deutschen Autoren geklärt ist. Fest steht nur, daß die Zahl der ausländischen Literatur der der deutschen bei weitem überlegen ist.

Pathologische Anatomie.

Um weitere Gesichtspunkte für eine einigermaßen abschließende Beurteilung zu finden, haben wir 300 Leichen mit Gallenblasen im Pathologischen Institut der Universität Gießen untersucht. Die Verstorbenen hatten sämtlich das 15. Lebensjahr überschritten. Damit ist das Sektionsmaterial an unsere Operationsbefunde bezüglich des Alters angeglichen.

Tabelle III.

1. Vollständige Stippchengallenblasen	10
2. Stippchengallenblasen mit Netzzeichnung u. Stein	1
3. Teilweise Stippchengallenblase	21
4. Teilweise Stippchengallenblase mit Stein	2
5. Netzzeichnung mit vereinzelt Stippchen	27
6. Netzzeichnung mit vereinzelt Stippchen und Stein	2
7. Polypen	12
8. Polypen mit Stein	1
Zusammen:	76

Sämtliche zehn Fälle von ausgesprochener Stippchengallenblase haben nie über Beschwerden von seiten der Gallenblase geklagt. In einem Fall ist festgestellt, daß der Verstorbene ein ausgesprochener Fettesser war. Die Todesursache dieser Patienten war: drei inoperables Magencarcinom, je ein Rectumcarcinom, ein Mediastinal-Tumor, eine Meningitis, eine Atherosklerose, ein Basedow, eine Embolie der Lungen, eine Hirnembolie.

Bei Betrachtung des Sektionsmaterials fällt die variable Anordnung der Einlagerungen auf. Wir finden einmal die typische Stippchenform, wo die Stippchen die verschiedene Größe von der Stecknadelkopf- bis zur Linsengröße — an einem äußerst zarten Epithelstiel hängend — haben können, dann die Form der sogen. Netzzeichnung, bei der die Einlagerungen, in einer Richtung gelagert, die Längsfalten der Gallenblasenschleimhaut ausfüllen. Die bekannten Längseinlagerungen

können in Knötchenform nebeneinander zu einer Linie geordnet oder ineinander übergehend die subepithelialen Räume ausfüllen. Die Untersuchungen von Schrader und Behrendes haben uns über die Histologie genauestens unterrichtet.

Historisch ergibt sich das folgende Bild. Mac Carty berichtet 1919, daß die gelb-weiße Zeichnung hervorgerufen würde durch Fetteinlagerungen in großen ovalen Zellen, besonders in den Schleimhautschichten. Der Gesamtanteil der Stippchengallenblase wurde mit 18 % festgestellt. Mac Carty und Corcery fanden diese Lipoideinlagerung nicht nur bei den gewöhnlichen Chelecystitiden, sondern auch bei der Cholecystitis purulenta necroticans. Die Untersuchungen Mac Cartys ließen den Schluß zu, daß es sich hierbei um Lipoidablagerungen handeln würde. Erstmalig ist es wohl Boyd 1923 gelungen, die Lipoide zu differenzieren. Im folgenden Jahr teilt M. Stewart mit, daß er bereits vor neun Jahren die Lipoide als Cholesterin- und Cholesterinestereinlagerungen festgestellt habe. Die verschiedensten Bezeichnungen werden angewendet. Aschoff und Bacmeister, Bergeret und Dumont bezeichnen sie als Lipoide, Windaus als Cholesterine, Lecène und Moulonguet als Cholesterinkomplexe, so auch Gosset, Magrou, Fichera, Policard und Piccaluga. Daß es sich um Zellinfiltrationen handelt, wird von fast allen Autoren bestätigt, nur die Zellart ist umstritten. Fichera, Borrel usw. schreiben die Fähigkeit den RES-Zellen zu, während Waldeyer der Auffassung ist, daß es sich um perivasale Ablagerungen handelt. Baroni sieht darin eine perivasale Ablagerung von Cholesterin und seinen Estern, Bilirubinpigment und Kalk in Zellen an Stellen von solchen, die degenerierten und in der Folge zerstört wurden. Schrader, Berendes, Koch und die meisten neueren Forschern stehen auf dem Standpunkt, daß es sich hauptsächlich um Einlagerungen in wabenförmig geordneten Zellen handelt, während nur ein sehr kleiner Teil extracellulär liegt.

Den lokalen Faktor für die haematogene Lipoidablagerung erblicken wir in der Notwendigkeit des Zellschutzes, weil bei der Stippchenblase Zelldegenerationserscheinungen in der Blasenwand die Ursache sind. Dies entspricht etwa den atheromatotischen Erscheinungen auf Grund toxischer, mechanischer oder traumatischer Ursachen. Auf die lokalen Ursachen der Atheromatose an den Gefäßen wies Dormans hin. Tonoda zeigt, wie Xantomatose und Lipoideinlage-

rungen lokal im gestauten Gebiet entstehen können. Eine Schädigung der Zellen kann erfolgen durch übermäßige lange Kontraktionen der Gallenblasenwand, bei denen einzelne Zellen infolge schlechter Trophik oder durch Bacterientoxine geschädigt werden. Dabei ist zu beachten, daß die Schleimhaut einen besonderen Schutzfaktor darstellt, also besondere Umstände hinzutreten müssen, die diesen Faktor ausschließen. Wenn in der Tabelle III Fälle mit Steinen kombiniert enthalten sind, so handelte es sich dabei stets um „Maulbeersteine". Wir fanden einmal in einer Gallenblase 23 Cholesterinpolypen, die in Form von linsengroßen Maulbeersteinen, an einem zarten Epithelstiel hängend, sich gleichmäßig über die Wand verteilten, während sechs Maulbeersteine von gleicher Größe in der dünnflüssigen Galle schwammen. Die Auffassungen über die Zusammenhänge von Stippchengallenblasen und Steingenese sind ganz verschieden. So weisen Gosset und Chauffard auf die Gallensteinbildung hin, Gosset findet in 20 von 38 Stippchengallenblasen Steine, die teilweise ganz den wandständigen Körnchen ähneln. Er stellte aus dem aufgelockerten Schleimhautepitel die Ausstoßung von Spongiocyten, die nicht infectiösen Ursprungs sind, fest und vermutet, daß dieses Netzwerk in Nekrose übergeht und dann Lipoide auschristallisieren. Dies wird ähnlich vertreten von Roehmann und Kusumoto, wenn sie die Ausfällung steriler, abgestoßener Epithelien dafür verantwortlich machen. Lecène und Moulonguet sehen in den freien Polypen die Ursache für eine Steinbildung. Eine Auffassung, der sich Mentzer anschließt, denn sie finden in der Galle ähnliche Bestandteile, wie sie die Stippchen darstellen. Kopp kann in 12 von 38 Stippchenblasen Steinbildungen nachweisen, wobei er dem Choledochusstein eine große Bedeutung beimißt. Patey, Berendes lehnen jeden Zusammenhang der Stippchengallenblase mit der Steinbildung ab. Fichera, Baroni sehen die Ursache einer Gallensteinpathogenese in einer Störung des Cholesterinstoffwechsels der Gallenblasenschleimhaut. Es werden häufig solitäre oder multible Maulbeersteinchen gefunden, — so auch Kopp. Baroni weist auf eine nahe Verwandtschaft zwischen interstitieller Lithiasis und der Stippchenblase hin, wobei diese die Vorläufer der ersteren sind. Schmieden und Nissen stellen 1932 fest, daß nach den neueren Forschungen in der Stippchengallenblase eine mittelbare Vorstufe der Steinbildung gesehen werden kann, womit sich die Erfahrung mancher Chirurgen deckt, die nach Ectomie einer solchen Gallen-

blase, in der sich freilich andere Entzündungserscheinungen und Steinbildungen nicht finden, die heftigen Beschwerden schwinden sahen. Aschoff findet unter 22 Fällen zweimal Cholesterinsteine, einmal multiple facetierte Cholesterinpigmentkalksteine, was seiner Ansicht nach sehr für Beziehungen zur Bildung von Cholesterinsteinen spricht. In diesem Rahmen sei auf eine interessante Mitteilung von Massias über das so seltene Vorkommen von Gallensteinen bei den Anamiten in Indochina verwiesen, wo die verschiedensten Leberleiden außerordentlich häufig sind. Unter 30 000 Kranken und Hunderten von Sektionen sah Verfasser nur zwei Fälle und die hatten Cholesterinsteine. In einem dieser Fälle trat eine Pankreasbeteiligung auf, im anderen war die Todesursache ein Magencarcinom.

Wenn wir kurz zusammenfassen wollen, dann müssen wir, wie oben bereits gesagt, feststellen, daß wir den lokalen Faktor für die haematogene Lipoidablagerung in der Notwendigkeit des Zellschutzes für aus irgend einem Grund geschädigte Zellen erblicken. Die zeitlich davorliegende Noxe kann im einfachsten Fall das Trauma sein, so wie wir es oben experimentell zeigten, sie kann aber auch in einer geschädigten Zellfunktion liegen, wie wir dies weiter unten sehen werden, die ihre Ursache in einer Leberdysfunktion hat. Dies konnten wir klinisch beobachten (s. S. 31). Die Krankheitsbilder der intramuralen Steinbildung, der Polypenbildung und der Maulbeersteine sind lediglich zeitlich verschiedene Zustandsbilder ein und desselben Krankheitsgeschehens in der Gallenblasenwand. Welche Bedeutung dabei dem Cholesterinstoffwechsel im einzelnen zukommt, muß jetzt ergänzend dargelegt werden; denn wir kennen aus der Literatur Fälle allgemeiner Lipoidosis, die zwar ätiologisch nicht geklärt sind, aber doch unserem Krankheitsbild eine andere Blickrichtung geben können. Hier sei auf den veröffentlichten Sektionsfall (Dtsch. Med. Wo. 1935, 23, 911) von Hoesch und Randerath verwiesen, wo eine Unmenge solcher Lipoide in der Nierenrinde gefunden wurden. Der Fall war kompliziert durch Nephrose, chronisch eitrige Prozesse an den Lungen, Pleuren, Herzen, allgemeine Amyloidose und durch eine Ankylose des rechten Kniegelenkes. Randerath kommt seinen theoretischen Erwägungen gemäß zu dem Ergebnis, daß es sich um einen Krankheitsprozeß vor der Niere handelt — also um „Nichtausscheidung pathologischer Stoffwechselprodukte des Eiweiß- und Fettstoffwechsels". Die Ablagerungen fanden sich in den Kanälchenepithe-

lien und in Schaumzellen des Zwischengewebes. Windaus fand in pathologischen Nieren Cholesterine mit Palmitinsäure verestert. Wir verweisen weiter auf die Hand-Schüller-Christian'sche Krankheit, wo es erst sekundär auf die generalisierte Granulombildung folgend im Knochensystem zu Lipoidablagerungen kommt (Virch. Arch. 1934, 294, 278). Die gleichen Einlagerungsmöglichkeiten bejaht dort Gerstel für das RES-System. Ferner: Niemann-Pick mit doppelbrechenden Lipoiden oder diabetische Lipaemie mit Lipoiden und doppelbrechenden Substanzen in den Kupfer'schen Sternzellen. Schließlich gehören hierher alle atheromatotischen Vorgänge. Ob hier eine Cholesterinaemie, die von sich aus schon infolge des Übergewichtes des Cholesterins zu einer Ablagerung in einzelnen Zellen führt oder ob eine lokale, infolge von Sauerstoffmangel geschwächte Zelle durch Cholesterinablagerung prophylaktisch geschützt werden soll, wird abschließend untersucht. Wir schließen deshalb einige Erläuterungen über die Cholesterinuntersuchungen hier an.

Cholesterinuntersuchungen.

Blut und Gallencholesterine wurden allein in Beziehung gesetzt und befruchteten so mehr oder weniger die Untersuchungsergebnisse (siehe Kopp und Illingworth). Naunyn sah noch die Cholesterine aus dem degenerierten und desquamierten Epithel entstehen. Aschoff war zunächst der Auffassung, daß die Fettmassen in großen Endothelelementen des Lymphgewebes abgelagert würden. Er und sein Mitarbeiter Adami finden Kristallisationen von Cholesterinbildungen. Mit Bacmeister konnte er die Absorption solcher Stoffe durch die Schleimhaut feststellen, nachdem beiden experimentell die Resorption von in gesunde Gallenblase injicierte Milch gelungen war. Ähnliche Versuche stellte Policard an. Im Katzenversuch weist Illingworth die Cholesterinresorption als möglich nach. Ribas-Ribas findet nur in zwei von 14 Fällen ganz leichte Entzündungserscheinungen im Gewebe. Bronner, Sachs und Nissen beobachten bei entzündlichen Gallenblasen erhöhte Resorptionsfähigkeiten. Westphal beobachtet in seinem Unterscheidungsschema von atonischer und hypertonischer Gallenblase eine Lipoidresorption in vermehrtem Maße nur bei der hypertonischen. Cholesterin kann nach ihm in besonderen Fällen wohl resorbiert werden, zu einem geringen Teil wird

es wieder in die Galle abgeschieden. Illingworth findet nur intracelluläre Einlagerungen in den schaumigen Stromazellen.

Aus unseren Tierversuchen ging eindeutig hervor, daß wir für die Stippchengenese eine Vermehrung des Cholesterins brauchen, ganz gleich, ob wir dies durch Zufütterung erreichen, oder ob es der Körper selbst produziert, wobei aber, und das ist das Entscheidende, eine Hypercholesterinaemie nie allein zur Bildung von Stippchen führt, sofern die Gallenblase keine Funktionsstörung aufweist. Die Vermehrung des Cholesterins im Blut ist nie die primäre Ursache. Eine künstliche Hypercholesterinaemine hat wohl eine Atherosklerose der Gefäße (Wacker und Hueck 1913) entstehen lassen. Über eine Stippchengallenblase kann dagegen nie berichtet werden. Alle Theorien, die eine Hypercholesterinaemie als ursächliches Moment für die Stippchenbildung allein annehmen, sind das Ergebnis einer falschen Fragestellung. Dies haben unsere Versuche eindeutig gezeigt. Bereits oben wiesen wir auf die enge Beziehung zwischen Lipase und Cholesterin hin. Damit erlischt aber auch unsere Kenntnis über die Cholesterinestergenese.

Wir wissen nichts über die Bedeutung der Fettsäure und des einfachen sekundären Alkohols, Cholesterin, für diese Reaktion. Es braucht hier nicht auf die interessante und lebenswichtige Bedeutung des im einzelnen oft noch dunklen Cholesterinstoffwechsels verwiesen zu werden, denn wir wissen ja z. B., daß das Cholesterin der Leber zu Gallensäuren gewandelt werden kann, womit durch Aktivierung der Lipase auf den Fettstoffwechsel eingewirkt, zum anderen Male eine bradykardische Wirkung erzielt werden kann. Auf die chemische Verwandtschaft zwischen Gallensäure, hydriertem Buphtalin und den Digitalisstoffen, des Vitamins D, ferner auf die Lipoidstruktur der Plasmazellen sei hingewiesen. Auf die Bedeutung des Cholesterins für Carcinom- und Pankreaslipase geben die Bernhard'schen Arbeiten und die seiner Mitarbeiter Aufschluß. Bernhard kommt dabei zu der Auffassung, daß in dem Cholesterin für die Lipase ein Hemmungsfaktor erblickt werden kann. Nach der chemischen Reaktionsformel: Ester = Säure + Alkohol ist einleuchtend, daß bei genügenden Fettsäuren ein hoher Cholesterinwert durch die Reaktion mit einem Sinken der Lipasewerte einhergehen muß, also niedere Cholesterinesterwerte hohen Lipasewerten entsprechen könnten. Wir haben daraufhin Bestimmungen des

freien und des Gesamtcholesterins und damit des Cholesterinesters bei den klinisch nachuntersuchten Fällen durchgeführt. Der Wert des freien, also unveränderten Cholesterins im Serum gesunder Menschen liegt um 0,6 mg %, der des Gesamtcholesterins um 1,5 mg %. Bei letzterem müssen Schwankungen von 3—10 mg nach oben oder nach unten durchaus als normal angesehen werden. Fixe Zahlenwerte als Norm anzunehmen, kann nur mit aller Vorsicht in Betracht gezogen werden, besonders wenn das Cholesterin im Organismus vielseitige Aufgaben zu lösen hat. Schon die nicht übereinstimmenden Untersuchungsergebnisse bei Röntgenbestrahlungen von Carcinomen bezüglich des Cholesterinspiegelsturzes deuten auf diese Schwierigkeiten, während andererseits die Untersuchungsergebnisse unbestritten dastehen, die finden, daß bei Tieren mit malignen Tumoren cholesterinreiche Nahrung das Geschwulstwachstum fördert (Kluge, Waste: Zeitschr. f. Krebsforschung *22*, 359, ebenso Borst). Genau wie die Cholesterinerhöhung im Serum auf die atheromathotischen Vorgänge alternder Menschen hinweisen, so zeigt die Cholesterinerhöhung im Serum allgemein eine physiologische Stoffwechselsteigerung, z. B. nach Röntgenbestrahlungen. Dabei braucht es sich um keine akute Neubildung zu handeln, denn von den Organen wie Leber, Milz, Nebenniere und Keimdrüse wissen wir, daß sie als Cholesterindepots gelten. Welchen gewaltigen Einfluß dagegen das Cholesterinester für die Zellfunktion hat, ist nur zu bekannt, genügt doch einfache Blockierung mit indifferenten Substanzen, um den Zellstoffwechsel zum Erliegen zu bringen. Für die onkotische Druckregulierung, die Membranfunktion, ist die Suspensionform des Cholesterin von erheblicher Bedeutung, und hier sind die Cholesterinwerte besonders verwertbar. Deshalb vermögen wir aus dem Verhältnis Cholesterin zu seinem Ester auf die Zellfunktion Schlüsse zu ziehen. Das normale Verhältnis schwankt um die Werte 1 und 2 (1:1,4 — 2,6). Wollen wir an unserem Untersuchungsmaterial solche Ergebnisse verwerten, so bedeuten sie für uns eine Aussage darüber, mit welchem Reaktionszustand des Körpers und seiner Zellen zu rechnen ist. Dabei sind wir uns wohl bewußt, daß eine Vermehrung der Lipase sich nicht allein auf den Lipoidstoffwechsel erstreckt. In Vitro ist das Cholesterin das biologische Reagenz auf die Lipase. Trotzdem können wir weder Cholesterin noch sein Ester allein in unmittelbare Beziehungen zu den Lipasewerten für einen Überblick im Gesamtorganismus bringen.

Um an einer Parallele die Stippchengenese deutlicher zu machen, sei auf die Atherosklerose verwiesen. Dort erhebt sich die Frage, wenn wir das physikalische Grundgesetz der Aktio und Reaktio heranziehen, auf welcher Seite in dieser Gleichgewichtslage die Ursache der Erkrankung zu ersehen ist. Unsere Auffassung geht nicht dahin, auszulegen, daß das Primäre in einer Lipaseüberproduktion zu sehen ist, die das Stoffwechselgleichgewicht so verschoben hatte, daß es zwangsläufig zur Unterwertigkeit der Organzellen kommt, die durch Lipoideinlagerung den neuen Bedingungen angepaßt werden, sondern wir sehen die Ursache dazu in einer lokalen Gewebsminderung der Gefäßwände, die reflektorisch durch die Einlagerungen ausgeglichen wird. Eine nicht sofort vor sich gehende Regeneration bei differenziertem Gewebe könnte den dauernden Anforderungen, die an die Gefäßwände gestellt werden, nicht gerecht werden. Damit rollt sich eine Kette ohne Ende auf.

Daß mit dieser Hypercholesterinaemie und mit der experimentell erzeugten Hand in Hand eine Blutdruckerhöhung einhergeht, wurde bereits von Westphal beobachtet. Ein Steigen des Serumcholesterins bei Carcinomen fand Burgheim und Levy-Dorn an Hand des Krankenmaterials. Guthmann dagegen eine Herabsetzung des Cholesterinwertes. Auch in unseren Fällen sind für den Durchschnitt die Cholesterinwerte erhöht, doch zeigt das Verhältnis von Cholesterin zu seinen Estern, daß die Werte unter 1:2 sogar unter 1:0,1 liegen. Also unter der Grenze 0,7—1,03 für Cholesterinester. Dieser Senkung entsprechen Erhöhungen atoxylresistenter Lipase bis 21, an chininresistenter Lipase bis 13 Tropfen. Wir finden weiter bei Überangebot an freiem Cholesterin und stark erhöhter Lipase eine auffallende Verminderung der Cholesterinesterwerte im Serum. Das ist gleichbedeutend mit erhöhter Stoffwechseltätigkeit. Dieser müßte, um physiologisch zu sein, eine Erhöhung der Esterwerte entsprechen. Dagegen finden wir in anderen Fällen vermindertes, freies Cholesterin bei stark erhöhter Veresterung und normalen Lipasewert. Durch diese Gegenüberstellung läßt sich feststellen, daß Beziehungen zur Lipase unmittelbar nicht aufgestellt werden können. Damit sei zugleich für eine jegliche Cholesterinstoffwechselbeurteilung betont, daß nie ein exakter Zahlenwert als Norm herausdividiert werden kann. Cholesterinbestimmungen haben als diagnostisches Hilfsmittel bei unserer heutigen Kenntnis vom Gesamtstoffwechsel keinen

Wert. Umso wertvoller sind sie uns dagegen bei der Therapie als Kontrolluntersuchungen. Unter Umständen stellen sie ein prognostisches Hilfsmittel dar.

Wir wissen, daß, wie wohl bei allen Erkrankungen der Gesamtorganismus in Mitleidenschaft gezogen ist, so auch die Stippchengallenblase eine Einwirkung zeigt auf den Fettstoffwechsel. Eine Hypercholesterinaemie erzeugt allein keine Stippchengallenblase, trotzdem hat sie für den Körper viele andere Folgen. Erst das lokalisierende Moment, das einmal in seltenen Fällen zusätzlich hinzukommen kann, in den allermeisten Fällen aber primäre Ursache ist, nämlich das Trauma und in seiner Folge der eintretende Sauerstoffmangel der Zelle.

Dieses experimentelle Ergebnis hat erst dann einen für uns brauchbaren Wert, wenn es dem klinischen Material parallel läuft. Das Experiment soll uns aber nicht über die Ätiologie allein aufklären, sondern aus all den Zusammenwirkungen schöpfen wir die Gesichtspunkte, die für eine erfolgreiche Therapie in Frage kommen müssen.

Bernhard und Fenster haben bereits an der Chirurg. Univ.-Klinik Gießen eine Bearbeitung des an dieser Klinik vorhandenen Materials durchgeführt. Damals konnten mangels experimenteller Untersuchungsergebnisse die Gesichtspunkte nicht so restlos klar dargelegt werden. Wir weisen daher nur kurz auf dieses untersuchte Material hin.

In 29 Jahren, von 1906—1935, sind an dieser Klinik insgesamt 443 Stippchengallenblasenfälle operiert worden.

Interessant ist die ungleicheVerteilung der Stippchengallenblase bei Männern und Frauen nach dem Alter. Während bei Frauen die weitaus größte Zahl zwischen 20 und 45 Jahren liegt, ist bei den Männern eine Zunahme vom 49.—66. Lebensjahr zu verzeichnen. Rein zahlenmäßig stellt sich diese Verteilung folgendermaßen dar. Von 438 Fällen entfallen bei den Frauen auf den Zeitraum vom 16.—45. Jahr, also auf 30 Jahre 307 Fälle, während auf den darauffolgenden Zeitraum von 20 Jahren lediglich 77 Fälle kommen.

Bei den Männern dagegen entfallen gerade auf den letzteren Zeitraum von insgesamt 54 Fällen 27, also gerade die Hälfte, während dieselbe Zahl auf die vorhergehenden 30 Jahre ebenfalls entfällt. Bei den Frauen ist zweifellos in denjenigen Jahren, welche die meisten Geburten aufweisen, nämlich im 20.—40. Lebensjahr, mit insgesamt 242 Fällen der Hauptteil zu verzeichnen. Es kann nach Durchsicht der Krankengeschich-

ten gesagt werden, daß da ein Zusammenhang sehr wahrscheinlich ist. Es wurde sogar in einzelnen Fällen eine vorübergehende Zunahme der Beschwerden während der Menstruation beobachtet. Die meisten Frauen gaben an, ihre Beschwerden seit der ersten Geburt zu haben. Ziehen wir hier unsere experimentellen Befunde heran, so finden wir dafür die Erklärung. Jede Gravidität ist mit Hypercholesterinaemie verbunden, die in diesem Falle eine Disposition darstellt. Zusätzlich kommt das Trauma hinzu, das weniger in der Erhöhung des Innendruckes des Bauchraumes durch das Wachstum des Uterus als vielmehr in den gesteigerten Druckverhältnissen bei der Austreibung zu suchen ist und dies ganz besonders, wenn die Frauen mitpressen.

Hier haben wir in diesem Befund eine Parallele zur Cholelithiasisgenese. Betrachtet man die Präparate von Stippchengallenblasen, so kann man sich nicht des Eindruckes erwehren, daß die Polypenbildung bereits der Beginn der Heilung ist. Man kann sich aus Kombinationen nach histologischen Präparaten sehr gut vorstellen, daß die extracellulär gelegenen Lipoidmassen durch die Blasenkontraktion lumenwärts herausmassiert werden. Zu dem bekannten Bild der Stippchenblase, das schließlich zu Polypenbildungen führt, tritt der Heilungsvorgang derart ein, daß diese Gebilde abreißen und schließlich ausgestoßen werden. Ist der Polyp so groß geworden, daß er nicht mehr aus irgend einem Grund aus dem Cysticus wandern kann, dann haben wir einen Gallenblasenstein vor uns, der nun seine nur zu bekannte Geschichte abrollt. Damit stimmt überein, daß wir in unserem Sektionsmaterial Lipoideinlagerungen in etwas mehr als 25 % fanden, während Gallensteine durchschnittlich in 8 % zu finden sind.

Untersuchungsbefunde.

Bernhard und Fenster wiesen bereits darauf hin, daß das Symptomenbild der Stippchengallenblase und der Cholelithiasis sehr große Ähnlichkeit besitzt. Interessant sind die Angaben über Schmerzen. In dem Sektionsmaterial fanden wir seinerzeit Stippchengallenblasenträger, die niemals über Gallenblasenschmerzen klagten. Genau wie wir es kennen bei den Gallensteinen, bei denen die Steinträger von den Steinleidenden getrennt werden. Werden Schmerzen angegeben, so müssen wir unterscheiden, ob es sich um reflektorische Magen- oder Pankreaskoliken handelt, die von den Blasenschmerzen

zu trennen sind. Interessant war, daß wir bei den Stippchenblasen, die groß und schlaff waren, bei denen es sich im Westphal'schen Sinne um atonische Gallenblasen handelte, nicht die geringsten Angaben über Schmerzen finden konnten.

Wieweit hier das vegetative Nervensystem rein äußerlich angespannt ist, geht daraus hervor, daß die Mehrzahl der Patienten vor jedem Anfall über kalte Füße, innerliches Frieren klagten, ein Symptom, das ausdrücklich angegeben wird. 23 % der Patienten klagt über ausgesprochenes Frostgefühl. Ein Zeichen für die Selbsthilfe des Körpers, der die Peripherie nur mit dem Notwendigsten versorgt und im Abdomen eine Hyperaemie erzeugte.

Der große Wert der erwähnten Arbeit liegt darin, daß es vom klinischen Standpunkt aus gelungen ist, den Zusammenhang zum Pankreas zu finden. Wir sind in der Lage, experimentell diesen Nachweis zu bestätigen.

Wenn man die früheren Operationsberichte durchgeht und berücksichtigt, daß das Wesen der Stippchengallenblase noch ziemlich dunkel war, so ist es nur verständlich, daß in vielen Fällen auf eine Befunderhebung am Pankreas verzichtet wurde. In einigen krassen Fällen wurde selbstverständlich ein Pankreasbefund erhoben. Da es von Bedeutung ist, zu sehen, wie diese Erhebungen waren, seien folgende Beschreibungen angeführt.

I. Netztumor, Abbau des Fettgewebes — einige Stippchen — allmählich wesentliche Besserung.

II. Pankreasoedem mit Fettgewebsnekrosen, — typische Stippchenblase — langsame Besserung.

III. Akute Pankreasnekrosen, — vereinzelte Stippchen — rasche Besserung.

IV. Akute Pankreasnekrose — typische Stippchenblase — Heilung.

V. Pankreasoedem — starke Stippchenblase — wesentliche Besserung.

VI. Pankreaskopf und teilweise Pankreaskörper verdickt und höckerig — zahlreiche Stippchen — Verschlechterung.

VII. Pankreas derb — einfache Stippchenblase — schlechte Besserungstendenz.

VIII. Pankreas derb — Stippchenblase — keine Besserung.

Interessant dürfte sein, daß in einem Zustand, wo noch keine Steine vorhanden sind, schon ausgesprochene Pankreas-

schäden nicht nur als Vorstadium, sondern als ausgesprochene Pankreasnekrosen vorliegen, so daß es zum mindesten richtig erscheint, in solchen Fällen in dem Pankreasbefund den Indikator für ein längeres Bestehen der Stippchengallenblasenerkrankung zu sehen.

Wir haben es hier zweifellos mit ausgesprochenen deutlichen Befunden zu tun. All die Grenzfälle, soweit sie überhaupt makroskopisch zu fassen sind, gingen unbeobachtet vorüber.

Die vorliegenden Untersuchungen über unser klinisches Material ergeben erstens, daß sich z. Zt. des Auftretens der Stippchenblase das Pankreas in einem Zustand befindet, der dem normalen Reaktionsvermögen dieser Drüse nicht entspricht, es sich also um einen pathologischen Zustand handelt. Wie wir aus den physiologischen Untersuchungen wissen, vermag sich das Pankreas in seiner Funktion den jeweiligen Umständen genauestens anzupassen. Die Saftproduktion ist nach Pawlow dem Nahrungsreiz aequivalent, was genau für die Fermentproduktion zutrifft.

Bernhard wies an Hand klinischer Fülle nach, daß eine Fermententgleisung sich für Diastase und Lipase verschieden einreguliert. Die Lipase zeigt eine größere Trägheit. Pawlow zeigte, daß die auf eine bestimmte Nahrung eingestellte Drüse beim Nahrungswechsel einer tagelangen Umstellung bedarf.

Zweitens müssen wir nach den genauen Untersuchungen der beschwerdefreien Fälle und auf Grund des Falles M., bei dem lediglich eine deutliche Stippchengallenblase ohne jegliche entzündlichen Veränderungen vorlag und bei dem sich zugleich eine Infiltration des Pankreas fand, die incidiert und tamponiert wurde, bei dem ferner nach elf Jahren eine absolute Beschwerdefreiheit gefunden wurde, auch bei der Therapie einen Zusammenhang von Gallenblase, der Leber und des Pankreas für schlüssig erachten.

Die Schwere der Erkrankung, so lehren die angestellten Untersuchungen, liegt bei der jeweiligen Stärke von Organstörungen und gestörten Drüsenfunktionen. Die Dysfunktion von Stoffwechselorganen, in Sonderheit von solchen des Fettstoffwechsels, ist das dominierende Merkmal dieser Ätiologie. Wenn wir eine Stippchengallenblase oder auch ein Stippchenorgan finden, so wissen wir, daß dies pathognomonisch für diese Erkrankung ist. Da diese nicht allein abhängig sein kann

von den angebotenen Fettmengen, sondern nur von der vom Organismus durch die Lipase verwerteten, haben wir das heute der klinischen Forschung sehr zugängige lipolytische Ferment der Bauchspeicheldrüse einer genaueren Untersuchung unterzogen. Wir sind uns bewußt, dabei einen Punkt herauszugreifen, der von den mannigfachsten Inkreten, Geschlechts- wie Stoffwechselhormonen abhängig ist.

Die Lipase.

Wie bekannt, hat jedes Organ eine organspezifische Lipase und unter diesen ist der Pankreaslipase eine Vormachtstellung einzuräumen. Die Bernhard'schen Untersuchungen, auf die technischen Arbeiten sei eindringlichst verwiesen, da zu den Bestimmungen die größte Sorgfalt und Genauigkeit notwendig ist, ferner die Konstanz der Wasserstoffionenkonzentration und der Temperatur von wesentlichster Bedeutung ist, lehren uns, daß jeder Zellverband seine eigene Lipase hat, so auch mit aller Wahrscheinlichkeit der von Tumoren. Die Behauptung, daß eine jede Zelle selbst imstande sei, das für sie notwendige Quantum an Lipase zu produzieren — daß also ähnlich der Gallenfarbstoffbildung die Lipase ubiquitär gebildet werden könnte, halten wir für abwegig, denn die Ernährung der Zellexplantate, wie sie das Gießener Pathologische Institut durchführt, geschieht mit Hilfe von Blutplasma und Embryonalextrakt. Dabei handelt es sich nach unserer Auffassung vornehmlich um die Zuführung von Fermenten, die den lebensnotwendigen Stoffwechsel unterhalten. — Die ontogenetisch entstandene Organdifferenzierung hat immer eine Anzahl Zellen einer ganz bestimmten Funktion zugeführt. Diese Funktion wird für den Zellverband der Zweck, dem alles untergeordnet ist. Jedes Organ hat so funktionell dem Gesamtorganismus dienend einen eigenen, aber im Rahmen des Gesamtorganismus sich abspielenden Stoffwechsel. Es ist eine Bestärkung dieser an und für sich selbstverständlichen Ansicht, wenn es Chemikern gelungen ist, organspezifische Lipasen zu differenzieren. Jedes Organ hat einen für sich kennzeichnenden Lipasespiegel, der besagt, daß hier normale Stoffwechselvorgänge ablaufen. Jede Veränderung gehört in das Gebiet der Pathologie. Wir wiesen oben bereits auf den Fermentspiegel hin. Seine Steuerung geschieht durch das Pankreas, das selbst wieder unter dem inkretorischen wie nervösen Reizspiel seine Lipase produziert.

Tabelle IV.

Gruppe	freies Chol.	Gesamt-Chol.	Chol.-Ester	Verhältnis fr.: Ges.	Alter	Atoxylresist. Lipase	Chininresist. Lipase	Gesamt-lipase
1	0,5	1,3	0,9	1:1,5	29	4	3	15
	0,3	1,4	1,1	1:1,6	45	2	11	21
	1,2	2,0	0,7	1:0,6	29	4	3	22
	1,0	1,7	0,7	1:0,7	48	5	4	15
	0,7	1,8	1,1	1:1,6	33	9	8	28
	1,0	2,3	1,3	1:1,2	62	8	4	32
	1,0	1,4	0,4	1:0,4	27	10	4	27
	1,0	1,5	0,5	1:0,6	29	5	4	29
	1,2	2,0	0,7	1:0,6	63	7	5	28
	0,7	1,2	0,4	1:1,6	34	4	4	17
	0,4	1,5	1,1	1:2,4	66	6	5	28
	1,0	1,3	0,4	1:0,4	49	8	4	28
	0,7	2,7	2,1	1: 3	44	4	3	18
	0,8	1,5	0,7	1:0,9	44	3	3	16
	0,8	1,5	0,7	1: 1	48	6	3	29
	0,6	1,3	0,7	1:1,2	37	10	5	32
	1,9	2,2	0,3	1:0,1	63	10	5	20
	1,8	2,2	0,4	1:0,2	28	14	7	36
	0,9	1,6	0,9	1: 1	55	9	5	28
	0,2	1,5	1,3	1:5,4	51	13	8	36
	0,52	1,2	0,7	1:1,3	62	7	4	27
	0,9	1,7	0,8	1:0,9	54	5	3	20
	0,9	2,1	1,9	1:1,5	50	10	4	27
	1,2	1,8	0,6	1:0,5	50	8	6	18
	0,8	1,9	1,0	1: 1	48	4	3	22
2	0,3	1,0	0,6	1:1,7	35	5	4	20
	0,6	2,2	1,6	1:2,6	66	12	8	34
	1,3	1,8	0,4	1:0,3	42	3	4	25
	1,8	1,8	0,01	1:0,01	31	9	7	23
	0,3	1,4	1,1	1:3,8	35	4	3	21
	0,8	1,5	0,7	1:0,8	38	7	6	27
	0,7	1,4	0,7	1: 1	54	11	6	32
	0,9	1,3	0,4	1:0,4	46	4	3	19
	0,7	1,2	0,5	1:0,7	46	21	13	37
	0,8	2,0	1,2	1:1,5	31	15	7	35
	0,5	1,5	1,0	1: 2	32	10	6	31

Gruppe	freies Chol.	Gesamt-Chol.	Chol.-Ester	Verhältnis fr.: Ges.	Alter	Atoxylresist. Lipase	Chininresist. Lipase	Gesamt-lipase
2	0,8	2,0	1,1	1:1,4	34	6	16	25
	0,8	1,1	0,4	1:0,5	47	10	6	30
3	0,7	1,4	0,6	1:0,9	34	6	4	24
	1,3	1,4	0,2	1:0,1	35	3	2	18
	1,9	2,4	0,5	1:0,3	59	11	6	23
	1,0	1,5	0,6	1:0,6	45	5	7	21
	1,3	1,9	0,6	1:0,4	50	8	4	24
	1,0	1,5	0,6	1:0,6	38	9	7	25
	0,5	1,3	0,9	1: 2	37	6	4	24
	0,5	1,4	1,0	1:1,8	44	9	6	28
	0,6	1,7	1,2	1:2,3	36	11	4	31
	0,5	1,4	1,0	1:1,7	42	6	4	21

Die Bestimmungsmethoden an unserer Klinik sind von Bernhard zur Genüge beschrieben, so daß ein Eingehen darauf sich erübrigt. Als Normallipasewerte betrachten wir für atoxylresistente Lipase 2—3, für chininresistente 4, für Gesamtlipase 15—20 Tropfen. Bei der Stippenblase finden wir, daß der Differenzbetrag der Tropfen den normalen Werten entspricht. Es handelt sich also eindeutig um eine Mehrproduktion, die bei der Gesamtlipase entsprechend in Erscheinung tritt. Bei den Carcinomfällen dagegen handelt es sich auch um eine Vermehrung der atoxylresistenten Lipase, aber die Gesamtlipase bleibt im Rahmen des Normalen. Hier fehlt es noch an der Differenzierungsmöglichkeit der Carcinomlipase selbst, denn bleibt bei der Carcinomlipase der Fermentspiegel der Gesamtlipase konstant, so muß daraus der Schluß gezogen werden, daß es sich bei der erhöhten atoxylresistenten Lipase zugleich um den Nachweis einer für das Carcinomgewebe spezifischen Lipase handeln muß. Dahingehende Versuche bestätigten bis jetzt die Theorie, sind aber noch nicht so weit ausgearbeitet, daß sie veröffentlicht werden könnten. Wir finden weiter in der Histiopathologie die verständliche Begründung: Sind doch alle Carcinomzellen in ihrer Erscheinungsform der embryonalen, also organologisch indifferenten Zellform näher gerückt. Deshalb ist es uns mit der groben atoxylresistenten Vergiftungsmethode möglich, bei Carcinomen die Pankreaslipase zugleich mit der Carcinomlipase nachzuweisen. Damit

kann an unserer Deutung der Lipase für die Stippchen aus den Carcinombefunden keine entgegenstehende Ansicht hergeleitet werden. In all unseren nachuntersuchten Fällen mit erhöhter atoxylresistenter Lipase fand sich eine Beeinflussung der chininresistenten Leberlipase. Die experimentellen und die bestehenden funktionellen Zusammenhänge erklären das Bild. Hier soll nur das Problem vermerkt werden, das später behandelt wird, ob hier Zusammenhänge mit Metastasierungen von Tumoren zu finden sind. Experimentell kennen wir die Umwandlung organspezifischer Lipase in atoxylresistente binnen 24 Stunden, wenn wir jene einem gesunden Tier injizieren. Es muß also auch hier der Pankreaslipase eine Vormachtstellung eingeräumt werden.

Ferner sehen wir die große Bedeutung der Lipase für den Zellstoffwechsel, wenn wir uns hier an den problemhaften Begriff, in der Tumor- wie Infektionspathologie, Allgemeindisposition erinnern. Denn die äußersten Zellschichten sind durch ihren Gehalt an Lipoiden gekennzeichnet. Dieser Plasmahaut kommen neben der Schutzfunktion besondere Stoffwechselfunktionen zu. Die Zellvitalität kann herabgesetzt sein, so daß es Bacterien leichter möglich ist, anzugreifen. Wir verstehen, warum erfahrungsgemäß zur Behandlung von Immunkörperresistenzminderung viel Fett zuzuführen ist.

Daß das lipolytische Ferment und damit der Fettstoffwechsel ein träges Bild bietet, liegt in seinem Verhältnis zum Gesamtstoffwechsel, was sich auch aus seiner energetischen Höherwertigkeit ergibt. In dieser Hinsicht sind allerdings unsere Kenntnisse über Substitutionsbedingungen im Gesamtstoffwechsel noch mehr wie lückenhaft. Eines ist aber entgegen unseren Erwartungen auf Grund der Nachuntersuchungen festzustellen, daß eine Lipaseerhöhung auf die Diastaseproduktion unmittelbar keinen Einfluß zu haben braucht. In keinem Fall unserer auf zwölf Stunden im Stoffwechsel ausgeglichenen Patienten mit den auffallend hohen Lipasewerten konnte auch nur ein pathologischer Diastasewert festgestellt werden (siehe Bruns' Beiträge 161, 523). Wir sind deshalb auch nicht in der Lage, von einer Organerkrankung etwa einer Pankreatitis sprechen zu können, da weitere klinische Symptome, wie erwähnt, fehlen.

Wenn man von einer Erhöhung der Pankreaslipase bei den Untersuchungen hört, so liegt es nahe, daran zu denken, daß die Lipase ein Reizzustand für den Organismus ist, die Zellen

zu einer Mehrtätigkeit, die schließlich zu Mitosen — ähnlich den Explantaten — führt, anzureizen, also daß darin eine Carcinomursache erblickt werden könnte. Diese Theorie ist durch kein Experiment schlüssig geworden. Sollte diese Erkrankung — eine Art Lipasopathia pancreatica — bestehen, dann hat sie für die Stippchengallenblase insofern Bedeutung, als sie zu einer Hypercholesterinaemie führen könnte, die Grundlage, auf der die Stippchen entstehen. Diese Ursache erscheint aber so abgelegen, daß wir davon Abstand nehmen. Anders ist dies zu werten als Folgeerscheinungen von Stippchengallenblasen.

Die Lipasebestimmung ist uns insofern in dieser Deutung zu einem unschätzbaren Wert geworden, als wir damit Aufschluß bekommen, ob die Nachbeschwerden nach der zweifellos notwendigen Ektomie zur Ruhe gekommen sind, ob sie therapeuthisch noch zu beseitigen sind oder bereits maligne entartet sind. Sind sie therapeutisch angreifbar, dann können wir einmal so helfen, wie es uns im folgenden Falle gelungen ist, oder wir können durch Nahrungsumstellung versuchen, regulierenden Einfluß auf den festgefahrenen Stoffwechsel zu bekommen.

Fall: K. Sch., 31 Jahre.

Anamnese: Uterusamputation.

Befund: Operationsbericht: Operation am 9. 7. 30. Leber steht hoch. Gallenblase am Hals breit mit Duodenum verwachsen, subseröse Ausschälung. Typische Ektomie. Pankreas, Choledochus o. B. Präparat: Wand verdickt, in Schleimhaut einige Stippchen.

Inhalt: Helle Galle und einige kleinste Koncremente (Bilirubinkalk).

Nachuntersuchungen:

September—Oktober 1931: Erhöhte Diastase, chronische Pankreatitis festgestellt.

1932 beschwerdefrei.

Pfingsten 1933: Chologenkur. Normale Diastasewerte über 3 Wochen Leukozyten 5000. Blutzuckerbelastung 0,117, 0,236, 0,290, 0,156. Urobilin, Biliribin negativ. Therapie paravertebrale Injection, Cholotonon, Urotropin usw.

Juli 1934: Blutzuckerbelastung: 0,080, 0,263, 0,166, 0,260, 0,181. Leukozyten 7800. Urobilinogen leicht vermehrt. Diastase 64 und 32.

Frühjahr 1935: Medizinische Klinik. Gastroptotischer Magen, gastritische Schleimhaut. Befund: Asthenischer Typ, gelbe Hautfarbe, Skleren o. B. Starker Druckschmerz am fühlbaren Pylorus.

Mai 1935. Seit Operation infolge Diät schmäler geworden. Gleich nach Operation ging alles unverdaut weg. Immer Koliken, wenn Magensäure auftritt. Pantoponspritzen bringen Ruhe. Vor der Operation konnte sie alles vertragen. Jetzt kurz nach dem Essen von Fett

zwar kein Brechreiz, wohl aber Ziehen in der Lebergegend. Fleisch mag sie nicht, da sie sonst noch mehr Säure hat. Gekochtes Obst und Kirschen aus gleichen Gründen nicht. Nur trockene Brötchen. Lautes Aufstoßen. Sodbrennen, Magendrücken, wenn sie etwas Festes gegessen hat. Meist Durchfall, braun gefärbt mit Bläschen, als würde er gären, besonders bei starker Magensäure. Arzt hat einmal Leberentzündung festgestellt. Geschwollenes Gefühl in der Brust. Gliederschmerzen besonders in den Armen. Wenn sie Schmerz- und Kolikanfällen hat, wobei sie sich krümmen muß, muß sie alles erbrechen. Der saure Geschmack wird mit jedem Essen stärker, alles tut weh, besonders stark am Nachmittag. Ißt sie dann etwas, dann hört es gewöhnlich vorübergehend auf. Fast andauernd Kopfweh, kurz nach Oper. Haarausfall. — Beim Bücken und Strecken zieht es seit der Oper. in der Magengrube, wegen der gleichen Beschwerden befindet sie sich alle Jahre in der Klinik. Manchmal wird sie mit dem Wagen antransportiert. Beschwerden beginnen bei nervösen Herrschaften — sie ist Hausangestellte — mit Durchfall, leichten Koliken, in der Periode am schlimmsten.

31. 5. 1936. Hatte 2—3 Tage wieder Schmerzen, die derart waren, daß sie laut aufschreien mußte. Säurewerte des Magens zeigen in 9 Fraktionen gute Acidität. Blutzuckerbelastung: 0,104, 0,177, 0,76, Diastase 64, Urobilinogen leicht vermehrt. Lipase: atoxylresistent 6, chininresistent 4, Gesamtlip. 24. Cholesterin: freies 0,458, gesamt 1,331, Verhältnis 1:2, Verordnung Chologen. Erfolg nach 4 Wochen: dauernd Koliken, besonders nachmittags. Im Leib zieht sich alles zusammen, Frostgefühl in den Füßen, die wie abgestorben sind. Gewichtsabnahme 7 Pfund. Colitis membranacea. Beim Bücken Säureerbrechen, Rückenschmerzen. Ultrakurzwellen ohne Erfolg.

Trotz allem Verzweifeln konnte ein therapeuthisch günstiger Einfluß erzielt werden. Die Blutzuckerkurve von 1933 zeigte eine steil aufsteigende Kurve, die erst allmählich sinkt, ohne nach 2 Stunden den Ausgangspunkt wieder erreicht zu haben. 1934 der gleiche Kurvenverlauf. 1935 deutliche Pankreasschädigungskurve, Bestätigung durch die Lipasewerte. Nach einer Leberschädigung war also eine Pankreasdysfunktion eingetreten, der eine allgemeine Resistenzminderung folgte. Hier haben wir der Patientin geraten, zu Hause eine Insulinkur durchzuführen. Nach ¼ Jahr sahen wir die Patientin wieder: eine muntere, stramm marschierende Person mit einer Gewichtszunahme von 6 Pfund, die zu Hause bereits bei der Kartoffelernte fest mithelfen konnte. Ob als Therapie Milzextrakt in Frage kommt, von dem Hermann (a. a. O.) eine Stoffwechsel- und Appetitsteigerung in vielen Fällen sah und dem Rathery eine insulinähnliche Wirkung zuschreibt, vermögen wir nicht zu sagen. Wir glauben jedoch, gemäß der erhöhten chininresistenten Lipase feststellen zu müssen, daß eine Beeinträchtigung der Leberzelle bestand, in deren Folge wir

eine Glykogenverarmung annahmen, und in dem Erfolg der Insulinkur sahen wir eine Behebung dieses Zustandes.

Daß wir bei der Beurteilung des postoperativen Zustandsbildes die anderen diagnostischen Hilfsmittel, wie z. B. Blutzuckerbelastung, Diastasogramm usw. heranziehen müssen, ist selbstverständlich.

Daß bei dem Krankheitsbild der Stippchengallenblase eine Tendenz zur malignen Entartung besteht, zeigte schon Bernhard an Hand der Todesursachen nach Ectomien von Stippchengallenblasen. Im Vergleich zum Reichsdurchschnitt ergibt sich für die 38 Fälle folgendes Bild:

Tabelle V.

	Reichsdurchschnitt	Stippchenblase
Kreislauf	5,5	6
Carcinome	4,6	14
Tuberculose	2,8	2

Selbst wenn man den Fehler der kleinen Zahl weitgehendst berücksichtigen will, so muß die Carcinomzahl sehr zu denken geben, liegt doch die Zahl der Stippchencarcinomfälle um 2 höher als der Reichsdurchschnitt auf 100 bezogen. Dabei wurde ein Fall, weil die Carcinomdiagnose nicht ganz sicher war, weggelassen.

Schmieden und Nissen warnen zwar vor der kritiklosen Ektomie, da man den Druckregulator im extrahepatischen Gallensystem entfernt. Andererseits, so betonen sie, ist die Gallenblase am häufigsten von Stein- und Krebsleiden (94 %) befallen, weshalb die Frühoperation eine Carcinomprophylaxe darstellt und in den Papillombildungen muß ein praecanceröser Prozeß gesehen werden.

Nachuntersuchungen.

Bei den klinisch Untersuchten war es neben dem persönlichen Eindruck der große Apparat klinischer Untersuchungsmöglichkeiten, der uns einen ganz anderen Überblick verschaffte, wenn wir nicht sagen sollen, daß er uns erst zur Aufklärung der Zusammenhänge führte. Je weiter wir dabei kamen, umso leichter wurde es, eindeutige Neurosen von organischen Erkrankungen zu trennen. Es zeigt kein Gebiet der Pathologie so verschwommene Krankheitsbilder wie diejeni-

gen des Stoffwechsels, wir brauchen nur an die Konstitution, an die vegitativ Stigmatisierten im Bergmann'schen Sinne, an die Kopfschmerzen, den Schlaf und die endokrinologischen Störungen zu denken, um uns ein Bild davon zu machen. Wir weisen darauf hin, daß wir in den Störungen der Extremitätengebiete, wie Kältegefühl, Singeln Zirkulationsstörungen sahen, die das Blut durch sympathische Regulierung der Vasomotoren, nach Körperhöhlen — in unseren Fällen bauchwärts — verlagerten.

Wenn man generell das Material der nachuntersuchten Fälle durchgeht, dann fällt besonders auf, daß es sich bei den meisten Ektomien um einen postoperativ sich langsam bessernden oder langsam verschlechternden Verlauf handelt. Dies beweist weniger, daß es sich um eine chronische Gallenblasenerkrankung im weiteren Sinne als vielmehr um die Pathologie eines Organsystems handeln muß. Wenn also die Ektomien überhaupt Heilungserfolge subjektiver wie objektiver Art zu verzeichnen haben, so kann das nur besagen, daß damit eine Reizlage gesprengt wird, die mit dem ektomierten Organ zusammenhängt und noch nicht eine solche Stärke erreicht hat, daß das gereizte Organ keiner Selbstheilung mehr zugängig wäre. Ist es gelungen, in den Fällen mit Spaltung der Bauchspeicheldrüse bei Infiltrierung absolute Heilung zu erzielen, so liegt darin der Beweis für diese Anschauung. Wir können dies in den uns bekannten pathologischen Fällen nur dann annehmen, wenn eine Änderung, eine Umstellung in dem Stoffwechsel noch nicht stattgefunden hat.

Die Einteilung der Beschwerdefälle richtet sich nach dem Untersuchungstag als Stichtag. Die Untersuchungsergebnisse sind im einzelnen dargelegt in der Arbeit von Bernhard und Fenster. Wer mit diesem Tag vollkommen beschwerdefrei war, wurde in die Gruppe I gruppiert. Die II. Gruppe enthält diejenigen Patienten, bei denen durch die Operation kein Einfluß erzielt werden konnte und die III. Gruppe, wo nicht nur kein Einfluß, sondern progredient eine ungehinderte Verschlechterung festzustellen war. Auf die I. Gruppe entfallen rund 61 %; die II. umfaßt 25 % und der Rest wird von der letzten Gruppe bestritten.

Bei der Durchsicht fällt der breite Block auf, der sich von Kriegsbeginn bis 1930 erstreckt. In der Zeit des Krieges und der Nachkriegszeit bis etwa 1930, in der die Stoffwechselbedingungen infolge der Ernährungslage des deutschen Volkes

kaum als physiologisch anzusehen sind, auch in den Gegenden, die mehr auf Landbevölkerung eingestellt sind, finden wir eine starke Zunahme. Von durchschnittlich 17 Erkrankungen pro Jahr haben wir eine Steigerung um 100 %. Ein Tiefstand ergibt sich nur in den Jahren 1911 und 1932 von je 3 Erkrankungen. In den Fällen, bei denen eine Verschlimmerung aufgetreten war, konnte dies der Operation nicht zur Last gelegt werden, vielmehr verhielt sich dies davon so unabhängig, als würde z. B. eine Fingeramputation zur Behebung dieses Krankheitsbildes unternommen.

Bei der Aufstellung der Gruppe II finden sich Fälle mit dem Durchschnittsalter von 35 Jahren, zwei männliche und 31 weibliche. In Unterabteilungen fallen folgende Patienten mit ähnlicher Vorgeschichte auf. Es sind dies einmal die mit einer jahrelangen Magenanamnese, die über Druck, Appetitlosigkeit, Krämpfe in der Magengegend zu berichten wissen. Eine Patientin hatte in der rechten Oberbauchseite Magenschmerzen, ohne daß ein partieller oder totaler Situs inversus nachweisbar gewesen wäre. Zum anderen die mehr akuteren Fälle, bei denen die Patienten erst durch die Koliken darauf aufmerksam gemacht wurden. Es ist mangels praktischer objektiver Untersuchungsprüfungen differentialdiagnostisch nicht leicht, zwischen Magen- und Pankreasbeschwerden zu trennen, denn beide können sich in dem bekannten, unbestimmten Druckgefühl usw. äußern. Da wir den jeweiligen Krankheitsfall über Jahre überblicken, haben wir diese Fehlerquelle einigermaßen ausgleichen können. Die durch die Cholecystectomie unbeeinflußten Beschwerden bei den 57 Fällen sind ungefähr folgende:

Tabelle VI.

Gallenwegsverschlußbeschwerden, Cholangitiden, Leberkoliken	33
Leberschwellung	3
Jahrelange Magenbeschwerden, Magendruck, Magenkrämpfe	30
Pankreasbeschwerden	12

Die Fälle der klinischen Nachuntersuchungen bestätigen das Ergebnis und deuten auf die Störung des Fettstoffwechsels. Dabei wird sekundär der Magen in Mitleidenschaft gezogen. Wir finden deshalb Sub- bis nahezu Anacidität. Dies sind die objektiven Befunde für die Symptome: Magendruck, Völlege-

fühl, unbestimmter Zug nach dem Herzen. Die physiologische Bedeutung der Magensäure für die Sekretion des Pankreas ist bekannt. Etwa ⅓ aller Reizqualitäten ist durch nervöse Regulierung bedingt, die unabhängig von der Größenfunktion des Magens ist. Wir verstehen, daß erst nach Jahren solche Beschwerden auftreten können.

Die Operationsindikation war keineswegs in allen Fällen auf der Grundlage einer angenommenen Cholecystitis entstanden, sondern wurde auf Grund der Magenanamnese: Ulcus ventriculi oder duodeni gestellt und erst die in etwa 59 % der Fälle zu findenden Verwachsungen an der Gallenblase wiesen dem Operateur den Weg. Wenn es nach unseren bisherigen Erfahrungen zu einer Reizlage zwischen Gallenblase und Pankreas mit all ihren Stoffwechselstörungen gekommen ist, dann wird es verständlich, warum eine Ektomie ohne Einfluß auf die Krankheitssymptome gewesen ist. Hier entscheidet der Grad des Reizzustandes und danach richtet sich natürlich die Therapie. Die Gruppe der stärker gewordenen Beschwerden nach der Operation enthält Altersstufen von 16—56 Jahren, der Durchschnitt ist 35 Jahre. *22 %* sind männliche Patienten. Hier stehen die Magenfunktions- und Pankreasbeschwerden im Vordergrund. Auch hier der Hinweis auf die Erkrankung eines Organsystems. In keinem Falle fanden sich Steine. 10 Fälle zeigten bei der Operation eine makroskopische Veränderung des Pankreas, das sich derb, vergrößert, induriert, verdickt erwies und einmal ein akutes Oedem zeigte. Von 15 klinisch nachuntersuchten Fällen zeigen 4 ein nahezu völliges Daniederligen der Magensekretion. Die Leber ist nur dann in Mitleidenschaft gezogen, wenn sich die Pankreaskoliken bis zu dem Schmerzstadium entwickelt haben, für das man treffend den Ausdruck Pankreasdrama geprägt hat. In diesem oft stundenlangen Krampfzustand kommt es zu Leberkoliken, Stauungen und leichtem Ikterus. Diese Beschwerden hinterlassen ein dauernd dumpfes Gefühl des Druckes im Oberbauch und machen die Patienten arbeitsunfähig.

Überblicken wir die Gesichtspunkte des Dauerergebnisses, dann zeigt es uns, daß es einmal Fälle gibt, die allein durch die Ektomie, die in jedem Falle notwendig ist, nicht geheilt werden. Hier muß bei bestehengebliebenen Beschwerden nach einer genauen Organfunktionsprüfung von Magen, Leber und Pankreas über eine Stoffwechselumstellung, z. B. Diätkost, eine Normalfunktion erzielt werden.

Zusammenfassung.

Über die Theorien der Entstehung von Stippchengallenblasen wird ein kurzer Überblick gegeben.

Durch die Nachprüfung der Tierversuche von Illingworth und Patey und den histologischen Untersuchungen kann der Beweis erbracht werden, daß auch eine Entzündung zur Bildung von Stippchen führen kann, aber vor allen Dingen ist als Ergebnis festzustellen, daß es sich bei der Stippchenbildung um Vorgänge handelt, die eine Schutzmaßnahme für die Zellen im Stoffwechselgeschehen darstellen.

Auf die möglichen Übergänge zur vollständigen Regeneration oder zur Steinbildung oder Carcinomentstehung, also Regenerationsentgleisung infolge dauernder Änderung der Saftströmungen, wird hingewiesen.

Zur weiteren Orientierung wird das gesamte Sektionsmaterial von 300 Gallenblasen besprochen.

Cholesterinuntersuchungen ergeben, daß diesen allein in Bezug auf die Lipase keine sichere Bedeutung in diagnostischer Hinsicht beizumessen ist. Es wird dann eine kurze, die Arbeit von Bernhard und Fenster ergänzende Darstellung über das untersuchte klinische Material von 443 Stippchengallenblasen gegeben und beachtenswerte Gesichtspunkte für eine erfolgreichere Therapie herausgestellt. Die Erörterung über die Bedeutung der Lipase führt zur Forderung, daß diese Methode einer Funktionsprüfung neben anderen bei jedem Stippchengallenblasenfall herangezogen werden muß, besonders aber bei postoperativen Beschwerden.

Therapeutisch ist die Ektomie das Mittel der Wahl. Bestehen noch Beschwerden oder verschlimmern sich, so muß der durch die Operation nicht beeinflußte und durch die Reaktionslosigkeit des Organismus festgefahrene Fettstoffwechsel durch Ernährungsumstellung auf eine normale Funktion eingestellt werden.

Am Schluß meiner Ausführungen danke ich Herrn Professor Dr. Fischer für die Überlassung des Materials, Herrn Professor Dr. Bernhard für die Anregungen und die Anleitung, die er mir zu meiner Arbeit gab, ferner Herrn Professor Dr. Herzog, welcher mir das Sektionsmaterial zur Verfügung stellte.

Schrifttum.

Agneci: Arch. ital. chir. 1933. 33, 764.
Anardie, Tommaso: Ann. ital. chir. 12, 625.
Aschoff: Verh. d. Pathol. Ges. 9, 41 (1905) u. 10, 168.
— Münch. Med. Wo. 1906, Nr. 38.
— Zieglers Beitr. 1910, Nr. 47, 1.
— Dtsch. Med. Wo. 1926, Nr. 42 f.
— Verh. dtsch. Ges. f. innere Med. 1932, 261 f.
Aschoff u. Bacmeister: Die Cholelithiasis, Jena 1909.
Bacmeister: Dtsch. Med. Wo. 1914.
Baroni, B.: Arch. ital. chir. 38, 273 f.
— Arch. ital. anat. e istolpat 5, 76 f.
Bergeret u. Dumont: Presse med. Nr. 2 (1927).
Berendes, J.: Arch. f. klin. Chir. 1933: 175, 266.
Bernhard: Zbl. f. Chir. 1935, Nr. 2.
— Arch. f. klin. Chir. 1933, H. 3. Bd. 178.
— u. Fenster: Z. f. Chir. 247, H. 3 u. 4. (1936).
Boogaart, H. S.: Problemen uit de Phys. en Chir. v. de galblaas. Diss. Amsterdam 1925.
Blaisdele u. Chaundler: Amer. journ. of med. Sciences 1927, Nr. 4.
Boyd, W.: Brit. journ. of. surg. 1923, 10, 337 f.
Mac Carty: Ann. of surg. 1910, 51, 651.
— Ann. of. surg. 1919, 69, 131 f.
J. R. Corkery: Ann. of. surg. 1922, 76, 736 f.
Chauffard: La lithiase biliaire, Paris 1922.
Chiray, M. u. J. Pavel: Ann. d'anat. pathol. med.-chir. 1926, 3, Nr. 8.
Cichella, Tommaso: Gaz. intern. med. chir. 1929, 7, 20, 47, 837.
Ciocca, Emilio: Chin. chir. 1931.
Corkery, J. R.: Ann. of. surg. 1922, 76, 736 f.
Ciceri, Coro: Arch. ital. mal. Appar. digr. 1933, 2, 121 f.
Chiray u. Hesse: Presse médiale 1932, Nr. 77.
Chauffard: Semaine médicale 1913, Nr. 23.
Chauffard, Laroche, Grigant: Compt. Rend. Soz. Biol. Séance du 10. 5. 1913.
Dohmen: Münch. Med. Wo. 1935, 16, 636, Pankreas u. Diastase.
Dormanns: Betrachtungen zur Frage der Atherosklerose. Münch. Med. Wo. 1935, Nr. 8, 298.

Ehman, R., Evarts, A. Graham: Arch. surg. 1932, 14 f.
— Journ. of exper. med. 1931, Nr. 5.
Eisler u. Kopstein: Radiol. prakt. 1931, 18.
Ellasz: Dtsch. Med. Wo. 1933, Nr. 11.
Emiliani u. Bazzocchi: Rivesta di Pat. sperimentale 1933, X, Nr. 1—2.
Fasiani: Arch. Soz. Med. 1917, Nr. 3.
Feci u. Ruggiero: Atenco perm. II. 3. Sup.
Fichera: Soz. med. chir. Pavia 1926, 16. III.
— Arch. ital. di chir. Bd. 26, H. 3, 1930.
Flandin u. Laroche: Soz. Biol. 1912.
Fowweather u. Collinson: Brit. journ. of surg. 14, 583 f. (1927).
Friedrich u. Pflaumer: Arch. f. klin. Chir. 143, 761 f.
Genkin: Arch. f. klin. Chir. 144, 752 f. (1927).
Gilbert: Kongr. internat. de la lithiase biliaire Vichy 1932.
Giuliani u. Bezza: Bd. 1931.
Gosset A., Bertrand u. Loewy: Vesicule „fraise", Serie 2, 123 f. (1927). Trav. de la clinique chir.
Gosset, A. u. Bertrand, J.: Progrès med. Zent. Org. 44, 857.
Gosset, A., Loewy u. Magrou: Bull. et Med. Soz. de chir. 1921.
Gosset, A. u. Loewy: La cholécystographie, Presse med. 1925.
Harer, Hargis u. v. Meter: Surg. Gynec. u. Obstetr. Bd. 34, Nr. 3. (1922).
Heimberger: Med. Welt 1933, 1236.
Hermann, K.: Münchener Med. Wo. 1935, H. 34, 1361.
Illingworth: Brit. journ. of. surg. 1927, 15, 221 f.
— Brit. journ. of. surg. 1929, 17, 203 f.
Irwin u. Mac Carty: Ann. of. surg. 61, 725 f.
Jorns: Med. Klin. 1929, 44.
Judd: Journ. of. Amer. Med. Ass. 1921, Bd. 77, H. 3.
Judd, Starr, Stanley u. H. Mentzer: Calif. and Western Med. 1927, Bd. 27, Nr. 3, S. 337 f.
— Zentr.-Org., Bd. 44, 661, Bd. 48, 547.
Katsch: Arch. f. Verdauungskrankh. 43. u. Med. Wo. 29.
Kettler: Virch. Arch. 1933, 291, 706.
Kopp: Arch. f. Klin. Chir. 151, 411 (1928).
Kusnetzowsky: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 1924, Bd. 37, H. 2. Klin. Arch. 1927, 263.
Lecène u. Moulonguet: La presse médicale 1926, Nr. 9, 49 f.
Lino: Arch. ital. chir. 31, 631 f. (1932).
— Arch. ital. chir. 30, Nr. 3 (1931).
Mackey: Brit. Journ. of. Surg. 22, 274 f.
Mac Cartey, Ann. of. Surg 69, 131 f.

Maier: Arch. Klin. Chir. 176, 310 (1933).
Massias, Ch.: Rev. méd. — Chir., Bd. 9, 291 f. (1934).
Mayo: Surg. Gynec. und obstr. (1926).
Mentzer: Surg. gynec. a. obstr., Bd. 42, 782 f.
— Arch. of. surg. 14, 14 f.
Moynihan: Ann of surg. Bd. 50, 1265 f.
Müller: Zur pathol. Bedeutung der Drüsen in der menschl. Gbl. Kiel 1895.
Naunyn: Mitt. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1921.
Nissen: Dtsch. Med. Wo. 1933, S. 1704.
Nordmann: Arch. Klin. Chir. 127, 600 f. (1923).
Patey: Brit. journ. Surg. 22, 378 f. (1934).
Pecco, Renzo, G. Peranhia: Zentr.-Org., Bd. 65, 292. Revista de Chir. Nr. 1 (1931).
Piccaluga: Policlinico 1927, Nr. 14.
— Zentral-Org. 41, 738.
Policard: Compt. Rend. Soz. Biol. 1914.
Ribas-Ribas: Ann. d. Hosp. de la Santa Cruz n. S. Tablo, Bd. 1.
— Rev. d. chirurg. d. Buenos Aires 1927.
Rossi, A. J.2 Belg. Radiol. 20, 223 f. (1931).
Roussy: Compt. Rend. Soz. Biol. Nr. 25 (1913).
Roverni: Pol. Arch. fisiopatologica Nr. 2, 487 f.
Schmieden u. Nissen: Verhandl. Deutsch. Ges. f. innere Med. 1932, S. 302 f.
Schrader, R.: Bruns' Beitr. Bd. 160, H. 4.
— Zieglers Beitr. 1932, Bd. 90.
Spillmann u. Watrin: Contribution à l'étude du Xanthome Papuleux généralisé Paris Med. 1927.
Stewart, M.: Brit. Med. journ. 1924, Bd. 15, 893 f.
Sweet: Intern. Chir. Bd. 1, Nr. 24, 1923.

Lebenslauf.

Am 5. März 1907 wurde ich Karl Oskar Herrmann als Sohn des Steuerinspektors K. Philipp Herrmann in Frankfurt a. M. geboren. Ostern 1913 trat ich in die Vorschule ein. Frühjahr 1926 bestand ich die Reifeprüfung an der Ziethenoberrealschule zu Frankfurt a. M. Mit dem Sommersemester 1926 begann ich meine Studienzeit mit rechtswissenschaftlichen Studien an der Universität Frankfurt a. M., die ich mit dem Wintersemester 1929/30 beendete, um zu meinem Wunschstudium Medizin überzugehen, welches mit dem Sommersemester 1930 begann. Herbst 1933 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab. Meine klinischen Semester verbrachte ich ausschließlich in Gießen, wo ich im Sommersemester 1936 mein ärztliches Staatsexamen erledigte. Seit 17. Juli 1936 bin ich als Medizinalpraktikant an der Chirurg. Universitäts-Klinik, Gießen tätig.